

AUS DER KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN IV – NIEREN- UND
HOCHDRUCKKRANKHEITEN DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS DES
SAARLANDES; HOMBURG

DIREKTOR: UNIV.-PROFESSOR DR. MED. DANILO FLISER

RENALE UND KARDIOVASKULÄRE PROGNOSEMARKER
BEI PATIENTEN MIT NICHT-DIALYSEPFLICHTIGER
CHRONISCHER NIERENERKRANKUNG

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER
MEDIZIN DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2016

VORGELEGT VON

CLAUDIA SIMONE LENNARTZ

GEBOREN AM 29.11.1990 IN KARLSRUHE

Für meine Eltern – in Dankbarkeit

Tag der Promotion:

Dekan:

Erster Vorsitzender:

Zweiter Vorsitzender:

INHALTSVERZEICHNIS

1. Zusammenfassung	5
1.1. Deutsche Zusammenfassung	5
1.2. Summary	7
2. Einleitung	9
2.1. Chronische Nierenerkrankung: Kardiovaskuläres Risiko und Progression	9
2.2. Prognosescores	10
2.3. Renaler Resistive Index (RRI)	11
2.4. Pulmonale Hypertonie (PH)	12
2.5. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	13
3. Darstellung der wissenschaftlichen Arbeiten	14
3.1. Externe Validierung des KFRE Modells und Re-Kalibrierung durch Integration duplexsonographischer Parameter	14
3.1.1. Hintergrund	14
3.1.2. Methoden	15
3.1.3. Ergebnisse	17
3.1.4. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	19
3.1.5. Anhang	20
3.2. Pulmonale Hypertonie in den CKD Stadien G2 – G4	25
3.2.1. Hintergrund	25
3.2.2. Methoden	25
3.2.3. Ergebnisse	26
3.2.4. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	28

3.2.5. Anhang	29
3.3. Vergleich der Leistungsfähigkeit zweier Formeln zur GFR Abschätzung mittels Kreatinin und Cystatin C als Prädiktor bei älteren Menschen	35
3.3.1. Hintergrund	35
3.3.2. Methoden	35
3.3.3. Ergebnisse	36
3.3.4. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	37
3.3.5. Anhang	39
4. Diskussion und Schlusswort	48
4.1. Externe Validierung des KFRE Modells und Re-Kalibrierung durch Integration duplexsonographischer Parameter	48
4.2. Pulmonale Hypertonie in den CKD Stadien G2 – G4	53
4.3. Vergleich der Leistungsfähigkeit zweier Formeln zur GFR Abschätzung mittels Kreatinin und Cystatin C als Prädiktor bei älteren Menschen	56
5. Literaturverzeichnis	60
6. Abkürzungsverzeichnis	66
7. Publikationen	68
8. Präsentationen (Kongressvorstellungen)	69
9. Danksagung	70
10. Originalpublikationen	71

1. ZUSAMMENFASSUNG

1.1. Deutsche Zusammenfassung

Renale und kardiovaskuläre Prognosemarker bei Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung

In westlichen Industrieländern weist jeder zehnte Erwachsene eine chronische Nierenerkrankung („chronic kidney disease“; CKD) auf. Weil einerseits die Prävalenz der CKD stetig ansteigt und weil andererseits die CKD mit einem erhöhten Risiko sowohl für vorzeitige kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle als auch für eine Progredienz zur Dialysepflichtigkeit einhergeht, stellt diese Erkrankung eine medizinische und gesundheitsökonomische Herausforderung dar.

In der fortlaufenden CARE FOR HOME Studie wollten wir Parameter prüfen, die eine Abschätzung des individuellen Risikos eines nierenkranken Patienten einerseits für die Progression der CKD bis hin zur Dialysepflichtigkeit, andererseits für kardiovaskuläre Komplikationen und Mortalität erlauben.

CARE FOR HOME rekrutiert seit 2008 CKD Patienten in den GFR Kategorien G2 – G4, die nach Studieneinschluss in unserem Studienzentrum jährlich hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer und renaler Ereignisse nachverfolgt werden. Aufbauend auf Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe sollten insbesondere sonographische Parameter untersucht werden, da die Sonographie als nicht-invasive und relativ kostengünstige bildgebende Methodik zur renalen und kardialen Diagnostik leicht in den klinischen Alltag integriert werden kann.

Vor diesem Hintergrund prüften wir zunächst, ob die Integration der sonographisch bestimmbaren renalen Widerstandsindices („renal resistive index“; RRI) und der Differenz der Widerstandsindices in Niere und Milz („difference of resistive indices in spleen and kidney“; DI-RISK) in ein etabliertes renales Prädiktionsmodell – die Kidney Failure Risk Equation – eine genauere Prädiktion der renalen Progression zur Dialysepflichtigkeit erbringt.

Nachfolgend untersuchten wir eine echokardiographisch nachweisbare pulmonale Hypertonie als kardiovaskulären Prognosemarker bei CKD Patienten. Der echokardiographisch geschätzte systolische pulmonalarterielle Druck stellt in der Allgemeinbevölkerung und bei Patienten mit Dialysepflichtigkeit einen wichtigen kardiovaskulären Prognosefaktor dar, dessen prognostische Bedeutung bei chronisch nierenkranken Menschen vor Einsatz der Dialysepflichtigkeit jedoch kaum untersucht ist.

Abschließend verglichen wir zwei Formeln zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate bei über siebzيجjährigen Menschen – die BIS2 und die CKD-EPI_{creat-cys} Formel. Der prognostische Wert der Verwendung verschiedener Formeln zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate zur Vorhersagekraft zukünftiger kardiovaskulärer und renaler Ereignisse wurde bei älteren Menschen bislang nicht systematisch untersucht.

Als Ergebnis erkannten wir zunächst, dass die Integration sonographischer Parameter in die Kidney Failure Risk Equation keine verbesserte Vorhersage des Risikos einer terminalen Niereninsuffizienz erlaubt. Daher kann eine routinemäßige Bestimmung von duplexsonographischen Markern bei chronisch nierenkranken Patienten zur renalen Prädiktion nicht empfohlen werden.

Weiterhin erkannten wir, dass die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie bei chronisch nierenkranken Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht ist und dass eine prävalente pulmonale Hypertonie einen von etablierten klassischen und CKD-spezifischen Risikofaktoren unabhängigen Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse darstellt.

Schließlich konnten wir feststellen, dass die Verwendung der BIS2 anstatt der CKD-EPI_{creat-cys} Formel zur Abschätzung der GFR bei über siebzيجjährigen Menschen keine verbesserte Prädiktion von Gesamtsterblichkeit, von kardiovaskulären und von renalen Ereignissen erlaubt. Daher kann die Einführung der BIS2 Formel in den nephrologischen Alltag ebenfalls nicht empfohlen werden.

Wir hoffen, dass diese Ergebnisse der CARE FOR HOME Studie ein verbessertes Verständnis der Prädiktion renaler und kardiovaskulärer Ereignisse bei chronisch nierenkranken Menschen erlaubt, um zukünftig präventive Maßnahmen zur Nephroprotektion und zur kardiovaskulären Protektion auf Hochrisiko-Patienten fokussieren zu können.

1.2. Summary

Renal and cardiovascular prognostic markers in patients with non-dialysis chronic kidney disease

In western industrial countries, one out of ten adults has chronic kidney disease (CKD). CKD is a major public health issue, since the prevalence of CKD is steadily increasing, and since CKD is associated with an increased risk of need for dialysis, cardiovascular events and mortality.

In our ongoing CARE FOR HOME study, we aimed to analyse predictors which allow estimating the individual risk of CKD progression towards end-stage renal disease, and the individual risk of cardiovascular events and mortality, among individual CKD patients.

Since 2008, CARE FOR HOME has been recruiting patients with CKD (GFR categories G2 – G4). All patients were invited for annual follow-up examinations to our study center in order to assess the occurrence of cardiovascular and renal events. We focused our analysis on sonographic parameters. As a non-invasive and seemingly inexpensive imaging study, ultrasound is considered to be particularly attractive for renal and cardiovascular outcome prediction, which may facilitate its integration into clinical practice.

Against this background we aimed to analyze whether the integration of the ultrasound parameters RRI (renal resistive index) or DI-RISK (difference of resistive indices in spleen and kidney) can improve the KFRE (Kidney Failure Risk Equation), which is an established model for prediction of CKD progression towards end-stage renal disease.

Next we analyzed whether pulmonary hypertension (PH) estimated by echocardiography is a cardiovascular prognostic marker in CKD patients. High pulmonary artery systolic pressure estimated by echocardiography predicts cardiovascular outcome in the general population and in dialysis patients, but has not systemically been assessed among patients with mild to moderate CKD.

Finally we analysed two different formulas to estimate GFR in septuagenarians – the BIS2 and the CKD-EPI_{creat-cys} equations – because the prognostic value of these different equations for cardiovascular and renal outcome prediction among elderly people has not been compared.

As results, we first found out that the integration of sonographic parameters into the Kidney Failure Risk Equation does not improve the prediction of CKD progression towards ESRD.

Therefore we cannot recommend routine ultrasound examinations in CKD patients for assessing the individual risk of CKD progression.

Next, we found that prevalence of PH is elevated in CKD patients compared to the general population, and that prevalent PH predicts cardiovascular events independently from classical and CKD-specific risk factors.

Finally, substituting the BIS2 equation for the CKD-EPI_{creat-cys} equation for GFR estimation will not improve prediction of total mortality, of cardiovascular events, or of renal events among individuals 70 years or older. Thus, we cannot recommend integration of the BIS2 equation into daily clinical routine.

We hope that the results of our CARE FOR HOME study may contribute to a better understanding on how best to predict cardiovascular and renal events in CKD patients. This may allow us to focus future efforts to prevent CKD progression and cardiovascular events upon high-risk patients.

2. EINLEITUNG

2.1. Chronische Nierenerkrankung: Kardiovaskuläres Risiko und Progression

In westlichen Industrieländern weist jeder zehnte Erwachsene eine chronische Nierenerkrankung („chronic kidney disease“; CKD) auf¹, wenn die CKD gemäß rezenter Leitlinien der globalen KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) als strukturelle oder funktionelle renale Schädigung oder Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ über mindestens drei Monate definiert wird¹. CKD Patienten haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre (CV) Ereignisse und eine erhöhte Mortalität^{2,3}. So belegen große Datenanalysen aus dem kanadischen Alberta Kidney Disease Network, dass herzgesunde Patienten mit einer GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eine ähnlich hohe Mortalität wie nierengesunde Menschen, die einen Myokardinfarkt erlitten haben, und eine doppelt so hohe Mortalität wie nierengesunde Diabetiker aufweisen⁴. Daher stellt die chronische Nierenerkrankung eine medizinische und gesundheitsökonomische Herausforderung dar.

Während bei jüngeren Patienten vorwiegend Glomerulonephritiden und andere primär renale Erkrankungen als Ursache der CKD dominieren, entsteht die CKD im höheren Alter hauptsächlich als Folgeerkrankung eines langjährigen Diabetes mellitus oder einer langjährigen arteriellen Hypertonie. Da einerseits die Prävalenz dieser beiden Erkrankungen ansteigt, andererseits die Lebenserwartung von Menschen mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie aufgrund verbesserter Prävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen zunimmt, resultiert in den nächsten Jahrzehnten eine deutliche Zunahme der Prävalenz der CKD weltweit⁵. Allerdings ist der Verlauf der CKD interindividuell sehr heterogen⁶: Während einzelne Patienten eine rasche Progredienz der CKD bis hin zur Dialysepflichtigkeit innerhalb weniger Jahre aufweisen, bleibt die Nierenfunktion anderer erkrankter Patienten über viele Jahre stabil.

Die Abschätzung des Verlaufes der Erkrankung ist daher von größter Bedeutung, um Patienten mit erhöhter Gefahr der Progredienz selektiv eine intensiviertere nephroprotektive Therapie anbieten zu können, gleichzeitig aber Patienten mit stabilem Verlauf vor Übertherapie zu schützen.

Weiterhin ist eine Abschätzung der CKD Progression bis hin zur Dialysepflichtigkeit sinnvoll, um eine zeitgerechte Vorbereitung der Nierenersatztherapie zu erlauben. So könnte

einerseits eine überflüssige Anlage einer arteriovenösen Fistel mit unnötigem Operationsrisiko, Kosten und kosmetischer Beeinträchtigung, andererseits eine verspätete Anlage – aufgrund der Notwendigkeit einer passageren Dialyse über einen Kunststoffverweilkatheter – mit dem Risiko der zentralvenösen Gefäßpunktion sowie mit höherer Infekt- und Thrombosegefährdung verbunden sein.

Gleichmaßen erscheint eine möglichst präzise Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse bei chronisch nierenkranken Menschen wichtig, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen und daher spezifisch von einer frühzeitigen Prävention profitieren. Konventionelle Prädiktoren des kardiovaskulären Risikos wie etwa der Framingham Risikoscore besitzen bei chronisch nierenkranken Menschen eine unzureichende Präzision^{7,8}.

Vor diesem Hintergrund wollen wir in der fortlaufenden CARE FOR HOME Studie Parameter prüfen, die eine bessere Abschätzung des individuellen Risikos des nierenkranken Patienten einerseits für Progression der CKD bis hin zur Dialysepflichtigkeit, andererseits für kardiovaskuläre Komplikationen und Mortalität versprechen.

CARE FOR HOME rekrutiert seit 2008 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung in den GFR Kategorien G2 – G4 (entsprechend einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von 15 – 89 ml/min/1,73 m²), die in unserem Studienzentrum jährlich hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer und renaler Ereignisse nachverfolgt werden.

Aufbauend auf Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe⁹, sollen insbesondere sonographische Parameter untersucht werden, da die Sonographie als zeiteffektive, nicht-invasive und relativ kostengünstige bildgebende Methodik zur renalen und kardialen Diagnostik leicht in den klinischen Alltag integriert werden kann.

2.2. Prognosescores

Im klinischen Alltag stehen zur Einschätzung der Progression der CKD nur wenige allgemein anerkannte Vorhersagemodelle zur Verfügung. Daher orientieren sich die Leitlinien der KDIGO⁶ zur Vorhersage der Progredienz hauptsächlich an der GFR und Albuminurie und nicht an Vorhersagemodellen⁸. Allerdings erscheint die alleinige Nutzung von GFR und Albuminurie als nicht hinreichend präzise, so dass sie als alleinige Grundlage für medizinische Entscheidungen als nicht ausreichend betrachtet werden⁸. In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Vorhersagemodelle zur Prädiktion der Progredienz der CKD

publiziert^{10,11}. Für die Mehrheit dieser Vorhersagemodelle wurde in kürzlich publizierten Reviews^{8,11} jedoch der eingeschränkte klinische Nutzen kritisiert. Nur zwei der Vorhersagemodelle werden hier als in der Praxis anwendbar und klinisch nützlich bewertet, namentlich die Kidney Failure Risk Equation und das von Johnson *et al.* vorgeschlagene Vorhersagemodell⁸. Diese basieren hauptsächlich auf Alter, Geschlecht, eGFR („estimated glomerular filtration rate“), Albuminurie und / oder Komorbiditäten. Die Hinzunahme weiterer aufwändigerer Parameter erlaubt innerhalb dieser Vorhersagemodelle nur noch eine sehr geringe Verbesserung der Präzision¹⁰.

Viele Kliniker halten im klinischen Alltag den Nutzen und die Aussagekraft der Vorhersagemodelle für limitiert und vertrauen eher auf andere Labor- oder klinische Parameter oder gar nur auf ihren klinischen Instinkt¹². Die Vorhersagekraft der meisten dieser Parameter wurde jedoch selten gegen standardisierte Vorhersagemodelle in prospektiven Kohortenstudien übergeprüft. Der individuelle Gebrauch unterschiedlicher Parameter durch verschiedene Nephrologen könnte für den betreffenden Patienten zu abweichenden Risikoeinschätzungen und damit verbunden zu diskrepanten therapeutischen Empfehlungen führen.

Vor diesem Hintergrund möchten wir prüfen, ob die Integration sonographischer Parameter in etablierte Formeln zur Abschätzung der Progression der CKD einen zusätzlichen prognostischen Nutzen erbringt.

2.3. Renaler Resistive Index (RRI)

Vorarbeiten unserer^{9,13} und anderer¹⁴⁻¹⁶ Arbeitsgruppen postulierten, dass neben den etablierten renalen Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Proteinurie, Nikotinabusus und einer erniedrigten GFR¹⁷ auch duplexsonographisch bestimmte renale Widerstandsindices („renal resistive index“; RRI) unabhängige Prädiktoren für die Progression der CKD darstellen. Dies wurde in zahlreichen Studienkohorten bestätigt^{14,15,18-21}.

Der RRI ist ein dopplersonographisch bestimmbarer Ultraschallparameter, der sich aus der maximalen systolischen und der enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeit arterieller Nierengefäße errechnen lässt²². Als Normwerte gelten altersabhängig Indices zwischen 0,5 und 0,7. Davon abweichende und / oder seitendifferente Werte gelten als pathologisch und abklärungsbedürftig²². Im Kontext der CKD konnten Rademacher *et al.*¹⁴ in einer der größten Studien aufzeigen, dass RRI von 0,8 und mehr einen signifikanten, unabhängigen

Risikofaktor für Progression der CKD und Tod chronisch nierenkranker Menschen darstellen. Allerdings wurden die RRI hierbei nicht in etablierte Prognosescores wie die Kidney Failure Risk Equation integriert. Weiterhin erscheint unklar, inwieweit RRI als organspezifische Marker betrachtet werden können¹³. So spiegeln RRI neben lokal renaler Schädigung auch systemische Gefäßveränderungen wider¹³. Unsere Arbeitsgruppe entwickelte daher einen neuen sonographischen Parameter – die DI-RISK („difference of resistive indices in spleen and kidney“) – mit dem Ziel, systemische Störvariablen des RRI zu eliminieren. Während der RRI in der Patientenkohorte mit den Parametern Alter, eGFR, IMT („intima-media thickness“), systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulsdruck, BMI (Körpermassenindex; „body mass index“), Pulsfrequenz, LVMI (linksventrikulärer Massenindex) und LAVI (linksatrialer Volumenindex) assoziiert war, zeigte die DI-RISK nur einen Zusammenhang mit eGFR und Pulsfrequenz⁹. Allerdings wurde die prognostische Bedeutung dieses neuen duplexsonographischen Parameters bislang nicht überprüft.

Daher soll in der fortlaufenden CARE FOR HOME Studie überprüft werden, ob sich die DI-RISK gegenüber dem RRI als Prädiktor der CKD Progression überlegen erweist.

2.4. Pulmonale Hypertonie (PH)

Neben der Nierensonographie hat in der Bildgebung bei chronisch nierenkranken Menschen die Echokardiographie eine zentrale Bedeutung.

Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) und LV Dysfunktion zeigen bei CKD Patienten eine erhöhte Prävalenz und stehen im Zusammenhang mit traditionellen und nicht-traditionellen CKD-spezifischen kardiovaskulären Risikofaktoren²³. Dennoch können diese Veränderungen alleine das immens erhöhte kardiovaskuläre Risiko chronisch nierenkranker Menschen nicht erklären. Daher sollten neben diesen klassischen linksventrikulären Parametern auch rechtsventrikuläre Veränderungen untersucht werden.

Als pulmonale Hypertonie bezeichnet man eine Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes auf mehr als 25 mmHg²⁴. Eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes kann echokardiographisch abgeschätzt werden („estimated pulmonary artery pressure“; ePAP), sie ist ein etablierter kardiovaskulärer Prognosefaktor in der Normalbevölkerung^{25,26}. Die prognostische Bedeutung der pulmonalen Hypertonie bei chronisch nierenkranken Menschen vor Einsatz der Dialysepflichtigkeit ist allerdings kaum untersucht. Daher möchten wir innerhalb der CARE FOR HOME Studie die Prävalenz und die Risikofaktoren für eine PH

sowie deren prognostischen Vorhersagewert in einer großen Kohorte chronisch nierenkranker Menschen bewerten.

2.5. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Nebenbefundlich sollte untersucht werden, welche Formel zur Abschätzung der GFR („estimated GFR“; eGFR) die beste prognostische Aussagekraft hat. Dies erscheint essentiell, weil die geschätzte GFR Bestandteil aller etablierten Vorhersagemodelle ist, jedoch kein Konsensus besteht, mittels welcher Formel die GFR abgeschätzt werden soll. Weiterhin erscheint eine möglichst genaue Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate wichtig, da die Diagnosestellung und die Stadieneinteilung der CKD neben einer Bestimmung der Albuminurie eine Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate erfordert⁶.

Während die Albuminurie direkt ermittelt werden kann, ist die direkte Messung der GFR für den klinischen Alltag zumeist zu aufwändig. Daher sind Formeln zur Abschätzung der GFR Gegenstand vieler Forschungsarbeiten der letzten Jahrzehnte.

Die von der KDIGO empfohlenen $\text{CKD-EPI}_{\text{creat}}$ und $\text{CKD-EPI}_{\text{creat-cys}}$ Gleichungen wurden von einzelnen Autoren als wenig validiert für den älteren Teil der Bevölkerung bemängelt²⁷, so dass eine spezifische Formel (BIS2 Formel) speziell für Menschen über 70 Jahren entwickelt wurde²⁷. In Querschnittsanalysen wurde postuliert, dass die BIS2 Formel eine genauere Abschätzung der GFR erlaubt als herkömmliche Schätzformeln. Allerdings wurde bislang nicht überprüft, ob die Abschätzung der GFR mittels der BIS2 Formel auch eine zuverlässigere Aussage über ein erhöhtes kardiovaskuläres oder renales Risiko treffen kann. Daher wollen wir sowohl in der CARE FOR HOME Studie als auch in einer Validierungskohorte die BIS2 Formel hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse mit der von der KDIGO zur GFR Abschätzung empfohlenen $\text{CKD-EPI}_{\text{creat-cys}}$ Formel vergleichen.

3. DARSTELLUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN ARBEITEN

3.1. Externe Validierung des KFRE Modells und Re-Kalibrierung durch Integration duplexsonographischer Parameter

3.1.1. Hintergrund

Lediglich zwei der in den vergangenen Jahren publizierten Vorhersagemodelle zur Prädiktion der Progredienz der CKD wurden in systematischen Reviews als klinisch nützlich und in den klinischen Alltag integrierbar bewertet^{8,11}, namentlich ein von Johnson *et al.* vorgeschlagenes Modell²⁸ und die Kidney Failure Risk Equation (KFRE)¹⁰. Letztere wurde 2012 in die KDIGO Leitlinien integriert⁶ und basiert in vereinfachter Form („Modell 3“) auf Alter, Geschlecht, eGFR („estimated glomerular filtration rate“) und Albuminurie. Die Hinzunahme weiterer aufwändigerer Parameter in die KFRE („Modell 4 – 7“) erlaubt nur noch eine sehr geringe Verbesserung der Präzision¹⁰.

Dennoch findet die KFRE im klinischen Alltag noch keine breite Anwendung, da viele Internisten Nutzen und Aussagekraft der KFRE als limitiert erachten und zur Prädiktion andere Parameter hinzuziehen, die jedoch kaum gegen standardisierte Vorhersagemodelle wie die KFRE in prospektiven Kohortenstudien überprüft wurden.

Insbesondere zählen hierzu auch duplexsonographische Parameter wie der RRI („renal resistive index“) und die DI-RISK („difference of resistive indices in spleen and kidney“)⁹. So wurde ein erhöhter RRI in zahlreichen Kohortenstudien als renaler Prognosemarker identifiziert^{14-16,18-21,29,30}; allerdings fehlen Vergleiche gegen etablierte Vorhersagemodelle zur CKD Progression wie die KFRE. Für die DI-RISK fehlen prospektive Daten gänzlich.

Vor diesem Hintergrund wollen wir zum einen die Vorhersagekraft der KFRE zur Prädiktion einer terminalen Niereninsuffizienz in unserer CARE FOR HOME Studie validieren und zum anderen analysieren, ob die Integration entweder des RRI oder der DI-RISK in die KFRE die Vorhersage dieses Ereignisses verbessern kann. Ein solches neues Modell aus KFRE und entweder RRI oder DI-RISK soll anschließend in einem externen Datensatz einer zweiten, unabhängigen Kohorte kontrolliert werden.

3.1.2. Methoden

Datenquellen

Zur Validierung der KFRE und zur Beurteilung des prognostischen Benefits einer Integration duplexsonographischer Parameter wurden 403 CKD Patienten untersucht, welche zwischen September 2008 und November 2012 in die CARE FOR HOME Studie rekrutiert wurden. Unsere fortlaufende CARE FOR HOME Studie schließt CKD Patienten in den GFR Kategorien G2 – G4 (eGFR 15 – 89 ml/min/1,73 m², abgeschätzt durch die MDRD Formel⁶) ein, die unter regelmäßiger ambulanter Betreuung der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums des Saarlandes stehen^{9,31}.

Ausgeschlossen von CARE FOR HOME wurden Patienten unter 18 Jahren, Schwangere, Nierentransplantierte und Patienten mit akuten Infektionserkrankungen, HIV, akutem Malignom und / oder akuter Nierenschädigung. Für die sonographische Analyse wurden zudem Patienten ausgeschlossen, die Vorhofflimmern, bilaterale Harnstauung (\geq Grad 2) und / oder uni- oder bilaterale Nierenarterienstenosen aufwiesen.

Die Hannover Kohorte zur externen Validierung des neuen Modells (KFRE plus duplexsonographischer Parameter) umfasst zwischen Juni 1995 und September 1999 eingeschlossene CKD Patienten, die regelmäßig die Ambulanz der Medizinischen Hochschule Hannover aufsuchten.

Der primäre Endpunkt war eine terminale Niereninsuffizienz, definiert als Tag der ersten Hämodialysetherapie, der Einlage eines Katheters zur Peritonealdialyse oder einer präemptiven Nierentransplantation. Die Patienten beider Kohorten wurden zu regelmäßigen Follow-up Untersuchungen eingeladen (CARE FOR HOME: jährlich; Hannover Kohorte: 3, 6 und 12 Monate nach Studieneinschluss, anschließend jährlich).

Prädiktoren

Zuerst validierten wir das Modell 3 der KFRE¹⁰, basierend auf Alter, Geschlecht, eGFR und Albuminurie (erfasst als ACR [Albumin-Kreatinin-Ratio] aus dem zweiten Morgenurin). Die Bestimmung der eGFR und der Albuminurie erfolgten nach Empfehlung der KDIGO⁶. Die KFRE wurde nach der vordefinierten Formel berechnet¹⁰:

$$\text{KFRE Index} = (\text{eGFR}/5) * \ln(0,57) + (\text{Alter}/10) * \ln(0,80) +$$

$$\text{Geschlecht} [=1 \text{ wenn männlich, } 0 \text{ wenn weiblich}] * \ln(1,26) + \ln(\text{ACR}) * \ln(1,60)$$

ln: natürlicher Logarithmus

Eine detaillierte Beschreibung beider Ultraschallstudien wurde bereits publiziert^{9,14}. Zusammenfassend erfolgten die Ultraschalluntersuchungen der CARE FOR HOME Studie mit einem Sequoia C512 Ultraschallgerät (Acuson, Thousand Oaks, USA), unter Gebrauch eines Vektorschallkopfes (4V1; 1-4 MHz, Acuson). RRI wurden in drei Interlobararterien entlang der kortikomedullären Grenze am oberen, mittleren und unteren Pol jeder Niere gemessen. Der mittlere RRI stellt den Mittelwert dieser Messungen dar. Messungen in der Milz erfolgten in Segmentarterien, um vergleichbare Bedingungen zu erreichen.

Berechnung der RI („resistive indices“):

$$\text{RI} = (1 - [\text{maximale end-diastolische Flussgeschwindigkeit} / \text{maximale systolische Flussgeschwindigkeit}]) * 100$$

Berechnung der DI-RISK („difference of resistive indices in spleen and kidney“):

$$\text{DI-RISK} = \text{mittlerer renaler RI} - \text{mittlerer lienaler RI}$$

Die in der Hannover Kohorte gemessene Proteinurie im 24 h-Urin wurde anhand der von Tangri *et al.* vorgeschlagenen Methode in die ACR umgerechnet¹⁰. Die Untersuchungen erfolgten in dieser Kohorte mit einem Ultramark 9 HDI Ultraschallgerät (Advanced Technology Laboratories, Bothell, USA) unter Verwendung von entweder C2–4 MHz Konvexschallköpfen oder einer P3–2 Sektorsonde mit einer gepulsten Dopplerfrequenz von 2,5 MHz. RRI Messungen erfolgten in Segmentarterien der Art. Renalis.

Statistische Methoden

Validierung der KFRE

Zur Validierung der KFRE und der neuen Modelle wurden die Diskrimination und die Kalibrierung analysiert. Die Diskrimination wurde mittels c-Statistik bestimmt, wobei ein c-Wert von 1 bedeutet, dass eine perfekte Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Ereignis möglich ist und ein c-Wert von 0,5 bedeutet, dass der Test nicht besser als ein Münzwurf ist. Als R^2 („Bestimmtheitsmaß“) wurde quantifiziert, in welchem Ausmaß die in

das Modell aufgenommen Variablen das Auftreten des Ereignisses vorhersagen. Die Bewertung der Kalibrierung erfolgte durch die grafische Darstellung von vorhergesagtem *versus* tatsächlichem Risiko für das Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz innerhalb von drei Jahren nach Studieneinschluss.

Neue Modelle: Entwicklung von KFRE + Ultraschallparameter

Wir nutzten Cox-Regressionsmodelle, um den KFRE Index einerseits mit dem RRI und andererseits mit der DI-RISK zu zwei neuen Modellen zu kombinieren (1. Neues Modell: KFRE + RRI; 2. Neues Modell: KFRE + DI-RISK). Wir überprüften den prognostischen Benefit der Integration des RRI oder der DI-RISK zur KFRE durch den Log Likelihood-Ratio-Test. Die Quantifizierung des Zuwachses an prognostischem Wert durch die Ultraschallmessungen erfolgte durch c-Statistik und durch Analyse des Integrated Discrimination Improvement (IDI) getrennt für Patienten mit ereignisfreiem renalen Überleben (IDI_{surv}) und für Patienten mit renalem Ereignis ($IDI_{\text{Non-surv}}$)³². Den Unterschied in der Leistungsfähigkeit der Modelle visualisierten wir mittels Risk Assessment Plot^{33,34}.

3.1.3. Ergebnisse

Von den 444 zwischen September 2008 und November 2012 in der CARE FOR HOME Studie eingeschlossenen Patienten erhielten 9,2 % (n = 41) keine RRI Messung und 16,7 % (n = 74) keine DI-RISK Messung. Wesentlicher Grund für fehlende Ultraschalldaten war, dass die betroffenen Patienten Ausschlusskriterien für die sonographischen Untersuchungen erfüllten. Die initiale Validierung des KFRE Modells und die Entwicklung des Modells KFRE + RRI erfolgte anhand 403 Patienten, die Entwicklung des Modells KFRE + DI-RISK anhand 370 Patienten. Die Hannover Kohorte zur Validierung umfasste 162 Patienten.

Die CARE FOR HOME und die Hannover Kohorte unterschieden sich in mehreren Patientencharakteristika, namentlich Alter, Körpergewicht, eGFR, BMI, Blutdruck und RRI (Tabelle 1).

Patienten der CARE FOR HOME Studie wurden im Mittel $4,4 \pm 1,6$ Jahre nachbeobachtet. 52 der 403 Patienten mit Duplexsonographie bei Studieneinschluss erreichten den primären Endpunkt. Erwartungsgemäß waren diese Patienten häufiger an Diabetes mellitus erkrankt, häufiger männlich, hatten eine niedrigere eGFR zu Studieneinschluss und hatten einen höheren systolischen Blutdruck. Des Weiteren hatten sie höhere RRI als die Patienten, deren Erkrankung nicht bis zur terminalen Niereninsuffizienz fortschritt (Tabelle 2). 371 Patienten

hatten eine Follow-up Periode von mehr als drei Jahren, innerhalb der ersten drei Jahre wurden 29 dieser 371 Patienten terminal niereninsuffizient.

In der Hannover Kohorte erreichten 23 der 162 Patienten den primären Endpunkt in einer mittleren Nachbeobachtungszeit von $2,8 \pm 1,4$ Jahren. Auch hier hatten die betroffenen Patienten bei Studieneinschluss eine fortgeschrittenere CKD, höhere arterielle Blutdruckwerte und höhere RRI (Tabelle 3).

Validierung der KFRE

Die KFRE sagte eine terminale Niereninsuffizienz in der CARE FOR HOME Kohorte mit einer c-Statistik von 0,91 (0,83 bis 0,99) voraus (Tabelle 4).

Modellentwicklung

Die Integration des RRI verbesserte das KFRE Modell ($p < 0,001$). Die c-Statistiken zwischen den Modellen waren jedoch ähnlich, und die Hazard Ratio für die KFRE veränderte sich nicht im neuen Modell. Die Hazard Ratio für den RRI betrug 1,39 (95 % Konfidenzintervall [KI]: 1,16 bis 1,67). Die c-Statistik des neuen Modells betrug 0,91 (0,83 bis 1,00).

Die Integration der DI-RISK verbesserte das KFRE Modell nicht ($p = 0,09$). Es gab keine Unterschiede in der c-Statistik zwischen dem neuen Modell und dem KFRE Modell, weshalb die weiteren Untersuchungen auf das Modell KFRE + RRI fokussierten.

Leistungsfähigkeit des neuen Modells nach 3 Jahren

Die Leistungsfähigkeit des Modells KFRE + RRI wurde für einen Zeitraum von drei Jahren nach Einschluss bestimmt, hier war die c-Statistik gut (0,92 [0,89 bis 0,96]). Abbildung 1 zeigt, dass die Modelle eine wesentlich höhere Gesamtspezifität (IP für das neue Modell 0,06; idealerweise Null) als Sensitivität (IS für das neue Modell 0,36; idealerweise Null) aufweisen. Das neue Modell verbesserte jedoch weder die Gesamtsensitivität ($IDI_{\text{event}} = 0,05$ [95 % KI: 0,00 bis 0,10]) noch die Gesamtspezifität ($IDI_{\text{Non-event}} = 0,004$ [95 % KI: 0,00 bis 0,01]). In der c-Statistik fand sich kein Unterschied zwischen den Modellen ($p = 0,18$). Der Risk Assessment Plot zeigte, dass eine Verbesserung der Prognoseabschätzung nur bei denjenigen Patienten gelang, die eine Wahrscheinlichkeit von mehr als 40 % für eine terminale Niereninsuffizienz innerhalb von drei Jahren nach Studieneinschluss hatten (Abbildung 1).

3.1.4. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Zusammenfassend verbesserte die Hinzunahme des RRI zwar das KFRE Modell und war gut kalibriert, jedoch war die c-Statistik ähnlich wie beim Ausgangsmodell. Die Hinzunahme der DI-RISK verbesserte das KRFE Modell nicht. Das neue Modell (KFRE + RRI) verbesserte weder die Gesamtsensitivität noch die Gesamtspezifität im Vergleich zur KFRE. In der externen Validierungskohorte bestätigten wir, dass das neue Modell gegenüber der alleinigen Berechnung der KFRE nicht überlegen war.

Somit kann eine routinemäßige Bestimmung von duplexsonographischen Markern bei CKD Patienten mit dem Ziel der Vorhersage des Risikos einer terminalen Niereninsuffizienz nicht empfohlen werden.

3.1.5. Anhang

Tabelle 1: Vergleich der Patientencharakteristika der unterschiedlichen Kohorten

	Alle Patienten (n = 565)	CARE FOR HOMe (n = 403)	Hannover Kohorte (n = 162)	p
Alter (Jahre)	60,3 ± 15,3	64,6 ± 12,6	49,8 ± 16,4	<0,001
Körpergewicht (kg)	83,3 ± 17,6	86,4 ± 17,5	75,7 ± 15,3	<0,001
Körpergröße (cm)	169,4 ± 9,4	168,9 ± 9,5	170,6 ± 9,3	0,06
Geschlecht (weiblich)	235 (41,6 %)	168 (41,7 %)	67 (41,4 %)	1,00
Albuminurie (mg/g Kreatinin)	44 (15; 204)	32 (7; 194)	57 (32; 318)	0,61
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	55,7 ± 32,7	45,8 ± 16,0	80,2 ± 47,6	<0,001
BMI (kg/m ²)	29,0 ± 5,6	30,2 ± 5,5	26,0 ± 4,5	<0,001
RR sys (mmHg)	157 ± 25	154 ± 23	164 ± 26	<0,001
RR diast (mmHg)	90 ± 14	87 ± 12	97 ± 15	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	1,6 ± 0,9	1,6 ± 0,6	1,7 ± 1,4	0,42
RRI	72 ± 9	74 ± 9	68 ± 10	<0,001

Aufgeführt sind Mittelwert ± Standardabweichung oder Anzahl (Prozentwert). Die Albuminurie ist aufgrund von Nicht-Normalverteilung als Median (Interquartilsabstand) angegeben.

Informationen zu CARE FOR HOMe basieren auf den 403 Patienten, die bei Einschluss duplexsonographisch untersucht wurden.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate”); BMI: Körpermassenindex („body mass index”); RR sys: systolischer Blutdruck; RR diast: diastolischer Blutdruck; RRI: renaler Widerstandsindex („renal resistive index”).

Tabelle 2: Vergleich der Studienteilnehmer der CARE FOR HOME Kohorte mit Progression zu einer terminalen Niereninsuffizienz und der Patienten mit ereignisfreiem Überleben

	Gesamtkohorte (n = 403)	Progression (n = 52)	Keine Progression (n = 351)	p
Alter (Jahre)	64,6 ± 12,6	64,1 ± 13,5	64,7 ± 12,5	0,72
Geschlecht (weiblich)	168 (41,7 %)	15 (28,8 %)	153 (43,6 %)	0,05
Diabetes mellitus	150 (37,2 %)	26 (50,0 %)	124 (35,3 %)	0,05
Raucher	38 (9,4 %)	4 (7,7 %)	34 (9,7 %)	0,80
Albuminurie (mg/g Kreatinin)	32 (7; 194)	437 (126; 1923)	23 (6; 106)	<0,001
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	45,8 ± 16,0	28,1 ± 12,3	48,9 ± 14,5	<0,001
BMI (kg/m ²)	30,2 ± 5,5	29,4 ± 5,5	30,3 ± 5,5	0,24
RR sys (mmHg)	154 ± 23	160 ± 23	153 ± 23	0,03
RR diast (mmHg)	87 ± 12	87 ± 14	87 ± 12	0,72
RR mittel (mmHg)	110 ± 14	111 ± 14	109 ± 14	0,33
HF (Schläge/min)	66 ± 11	67 ± 12	66 ± 11	0,49
RRI	74 ± 9	79 ± 8	73 ± 8	<0,001
SRI	65 ± 8	68 ± 9	65 ± 8	0,01
DI-RISK	8 ± 5	10 ± 5	8 ± 5	<0,001

Die Informationen basieren auf den 403 Patienten, die bei Studieneinschluss renale Ultraschalluntersuchungen erhielten.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“); BMI: Körpermassenindex („body mass index“); RR sys: systolischer Blutdruck; RR diast: diastolischer Blutdruck; RR mittel: mittlerer Blutdruck; HF: Herzfrequenz; RRI: renaler Widerstandsindex („renal resistive index“); SRI: lienaler Widerstandsindex („splenic resistive index“); DI-RISK: Differenz der Widerstandsindices in Milz und Niere („difference of resistive indices in spleen and kidney“).

Tabelle 3: Vergleich der Studienteilnehmer der Hannover Kohorte mit Progression zu einer terminalen Niereninsuffizienz und der Patienten mit ereignisfreiem Überleben

	Gesamtkohorte (n = 162)	Progression (n = 23)	Keine Progression (n = 139)	P
Alter (Jahre)	49,8 ± 16,4	58,2 ± 18,0	48,4 ± 15,7	0,01
Geschlecht (weiblich)	67 (41,4 %)	8 (34,8 %)	59 (42,4 %)	0,65
Diabetes mellitus	21 (13,0 %)	5 (21,7 %)	16 (10,1 %)	0,19
Albuminurie (mg/g Kreatinin)	57 (32; 318)	732 (436; 1463)	53 (28; 102)	<0,001
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	80,2 ± 47,6	18,0 ± 10,0	90,5 ± 43,3	<0,001
BMI (kg/m ²)	26,0 ± 4,5	27,1 ± 5,6	25,8 ± 4,3	0,20
RR sys (mmHg)	164 ± 26	175 ± 19	162 ± 27	0,03
RR diast (mmHg)	97 ± 15	99 ± 16	97 ± 14	0,71
RR mittel (mmHg)	119 ± 17	124 ± 15	119 ± 17	0,18
RRI	68 ± 10	79 ± 9	66 ± 8	<0,001

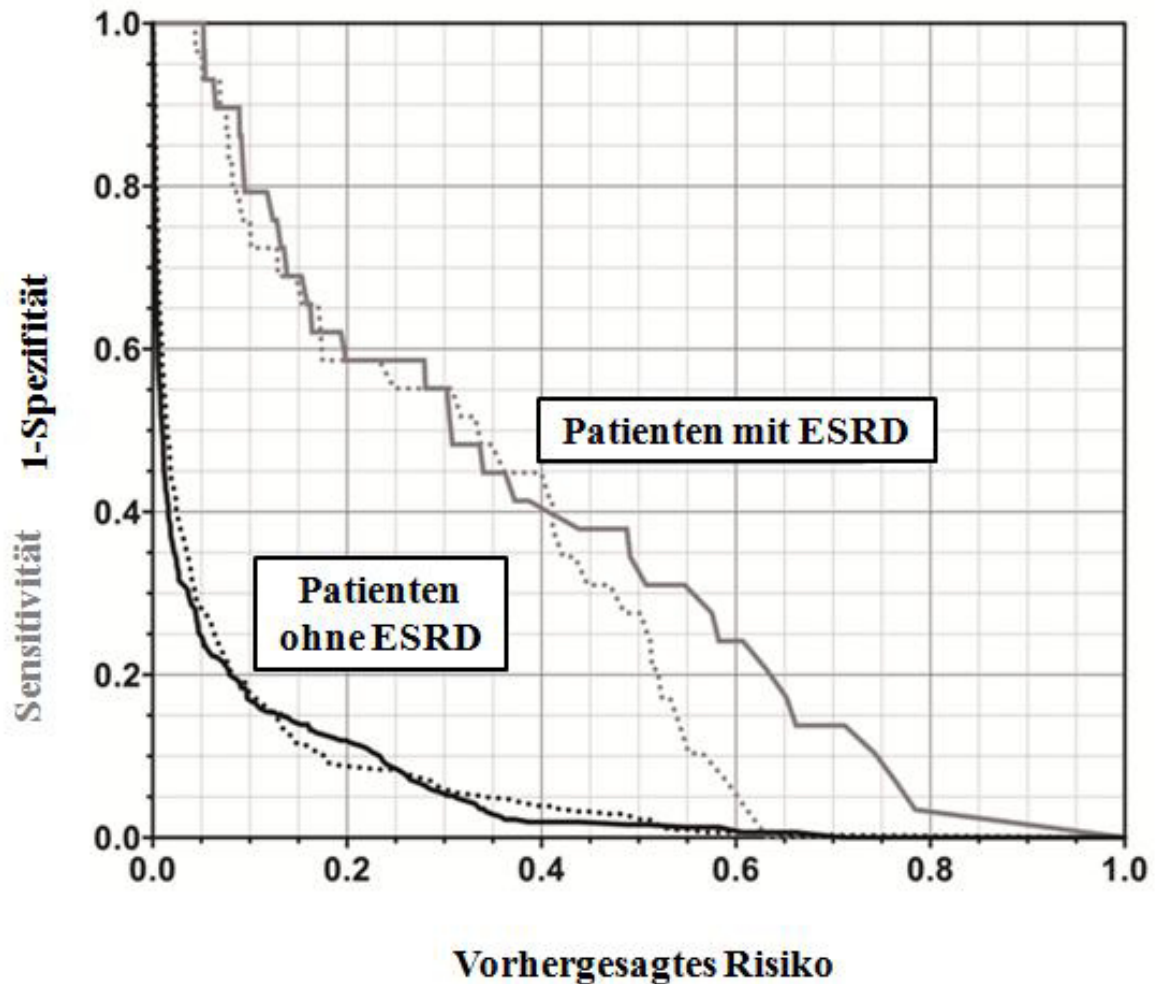
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“); BMI: Körpermassenindex („body mass index“); RR sys: systolischer Blutdruck; RR diast: diastolischer Blutdruck; RR mittel: mittlerer Blutdruck; RRI: renaler Widerstandsindex („renal resistive index“).

Tabelle 4: Entwicklung der neuen Modelle

Statistik	KFRE	CARE FOR HOME; Modell 1 (KFRE + RRI)	CARE FOR HOME; Modell 2 (KFRE + DI-RISK)	Hannover Kohorte (KFRE + RRI)
Anzahl der Patienten	403	403	370	162
Anzahl mit ESRD	52	52	49	23
Anzahl mit ≥ 3 Jahren Follow-up	371	371		
Anzahl mit ESRD in den 3 Jahren	29	29		
Beta Koeffizienten (KI) KFRE RRI pro 5 Einheiten DI-RISK pro 5 Einheiten	0,827 (0,659 bis 0,995)	0,861 (0,676 bis 1,05) 0,332 (0,149 bis 0,515)	0,832 (0,654 bis 1,01) 0,223 (-0,027 bis 0,431)	0,811 (0,446 bis 1,18) 0,198 (-0,113 bis 0,510)
Hazard Ratios (KI) KFRE RRI pro 5 Einheiten DI-RISK pro 5 Einheiten	2,29 (1,93 bis 2,71)	2,37 (1,97 bis 2,84) 1,39 (1,16 bis 1,67)	2,30 (1,92 bis 2,74) 1,25 (0,97 bis 1,60)	2,25 (1,56 bis 3,24) 1,22 (0,89 bis 1,67)
R ²	0,29 (37,7 %)	0,31 (40,7 %)	0,29 (38,4 %)	0,43 (57,3 %)
c-Statistik (KI)	0,91 (0,83 bis 0,99)	0,91 (0,83 bis 1,00)	0,92 (0,83 bis 1,00)	0,95 (0,83 bis 1,00)

RRI: renaler Widerstandsindex („renal resistive index“); KI: Konfidenzintervall; DI-RISK: Differenz der Widerstandsindices in Milz und Niere („difference of resistive indices in spleen and kidney“); c-Statistik: Harrel’s c-Statistik.

Abbildung 1: Sensitivität (graue Linien) und 1-Spezifität (schwarze Linien) für die KFRE (gestrichelte Linien) und für KFRE + RRI (durchgezogene Linien) in CARE FOR HOME.



Erklärung: Eine Verbesserung des neuen Modells gegenüber dem alten Modell kann bestehen, wenn sich die gestrichelte und die durchgezogene Linie trennen:

Für die Sensitivität (graue Linien) trifft dies zu, wenn die durchgezogene Linie näher zur rechten, oberen Ecke liegt als die gestrichelte Linie.

Für die 1-Spezifität (schwarze Linien) trifft dies zu, wenn die durchgezogene Linie näher zur linken, unteren Ecke liegt als die gestrichelte Linie.

Die integrierte Sensitivität (IS) für das jeweilige Modell bezeichnet die Fläche unter der zugehörigen grauen Linie, die integrierte 1-Spezifität (IP) die Fläche unter der jeweiligen schwarzen Linie.

3.2. Pulmonale Hypertonie in den CKD Stadien G2 – G4

3.2.1. Hintergrund

Mehrere Studien belegen, dass die pulmonale Hypertonie (PH) einen etablierten kardiovaskulären Risikofaktor in der Normalbevölkerung darstellt^{25,26}. In einer rezenten Arbeit wurde eine hohe Prävalenz der PH bei asymptomatischen Dialysepatienten beobachtet³⁵. Risikofaktoren wie Volumenüberladung, hohe Flüsse arteriovenöser Fisteln, Schlafapnoe und gesteigerte sympathische Aktivität werden als Erklärung der pulmonalarteriellen Druckerhöhung bei Dialysepatienten gesehen. In longitudinalen Studien weisen Dialysepatienten mit PH eine erhöhte kardiovaskuläre sowie Gesamtmortalität auf³⁵.

Der Einfluss der PH auf das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität chronisch nierenkranker Menschen vor Einsatz der Dialysepflichtigkeit ist allerdings kaum untersucht. Lediglich eine einzige Studie untersuchte diesen Zusammenhang bisher in frühen CKD Stadien (GFR Kategorien G1 – G3)³⁶, während Studien, die Patienten in fortgeschrittenen CKD Stadien rekrutierten, größtenteils Patienten im Stadium CKD G5 und nur wenige Patienten im Stadium G4 einschlossen^{37,38}. Daher wollen wir die Prävalenz und die Risikofaktoren für eine PH sowie deren prognostischen Vorhersagewert in einer großen Kohorte chronisch nierenkranker Menschen in den GFR Kategorien G2 – G4 bewerten.

3.2.2. Methoden

Patientenkohorte und Endpunkte

Die Gesamtkohorte bestand aus 468 CKD Patienten der GFR Kategorien G2 – G4 und umfasste neben 388 Patienten, die zwischen 2008 und 2012 in die CARE FOR HOME Studie eingeschlossen wurden, 80 Patienten der MAURO Studie aus Reggio di Calabria (Italien), die zwischen 2005 und 2007 rekrutiert wurden.

Der primäre kombinierte Endpunkt umfasste kardiovaskulären Tod, Arrhythmie, akute kardiale Dekompensation und zerebrovaskuläre, koronare und / oder peripher-arterielle Ereignisse.

Labor und Echokardiographie

Bei allen Studienteilnehmern wurde eine morgendliche Nüchtern-Blutentnahme und eine Untersuchung des zweiten Morgenurins durchgeführt. Die eGFR („estimated GFR“) wurde

mithilfe der CKD-EPI Formel³⁹ berechnet. Alle echokardiographischen Messungen erfolgten nach Empfehlung der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie⁴⁰. Die LV Masse (LVM) wurde mittels der Devereux Formel⁴¹ abgeschätzt und für die Körperoberfläche („body surface area“) korrigiert (LVM/BSA). Das linksatriale Volumen (LAV) wurde aus im apikalen 4-Kammerblick und 2-Kammerblick gemessener linksatrialer Fläche und Tiefe berechnet und ebenso für die Körperoberfläche korrigiert (LAV/BSA). Der linksatriale Durchmesser wurde im parasternalen Blick gemessen.

Pulmonalarterieller Druck (PAP)

Der PAP wurde durch Messung der maximalen Geschwindigkeit des Regurgitationsvolumens über die Trikuspidalklappe (V max) durch die Bernoulli Formel⁴² abgeschätzt:

$$\text{ePAP} = 4 \times (\text{V max}^2) + \text{RAP}$$

Der rechtsatriale Druck („right atrial pressure“, RAP) wurde bei Nachweis einer moderaten bis schweren Trikuspidalinsuffizienz auf 20 – 30 mmHg geschätzt, ansonsten auf 10 mmHg.

Als erhöhter ePAP wurde ein Druck ≥ 35 mmHg gewertet.

3.2.3. Ergebnisse

Charakteristika der Kohorte

Die Patienten waren im Mittel 64 ± 12 Jahre alt, weitere Charakteristika sind in Tabelle 5 dargestellt. 23 % (n = 108) der Patienten hatten einen erhöhten ePAP (≥ 35 mmHg); die Prävalenz eines erhöhten ePAP stieg mit zunehmender GFR-Kategorie (G2: 17 %; G3: 24 %; G4: 27 %). Bei einer konservativeren Definition der pulmonalen Hypertonie (ePAP ≥ 40 mmHg) zeigte sich eine Prävalenz von 14 %, welche sich erneut häufiger bei Patienten mit fortgeschrittener CKD fand als bei geringgradiger CKD (G2: 9 %; G3: 15 %; G4: 16 %).

Univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen erhöhter ePAP Werte

In univariaten logistischen Regressionsanalysen waren höheres Alter, prävalenter Diabetes mellitus, niedrigeres Hämoglobin, niedrigere eGFR, höherer LVM/BSA und LAV/BSA und prävalente CV Erkrankungen Prädiktoren einer pulmonalen Hypertonie. In multivariaten Regressionsanalysen dieser Parameter blieben lediglich Alter (Odds Ratio [OR]: 1,06;

95 % KI: 1,04-1,09; $p < 0,001$) und LAV/BSA (OR: 1,05; 95 % KI: 1,03-1,07; $p < 0,001$) signifikant mit einem erhöhten ePAP assoziiert (Tabelle 6).

Kombinierter Endpunkt

In der medianen Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren (IQR: 1,9-3,8) erlitten 76 Patienten (16 %) den kombinierten Endpunkt, von denen elf Patienten an ihren CV Erkrankungen verstarben (Tabelle 7, Abbildung 2).

Patienten mit erhöhtem ePAP erreichten den kombinierten Endpunkt signifikant häufiger als Patienten ohne pulmonale Hypertonie (Log rank Test; $p < 0,001$).

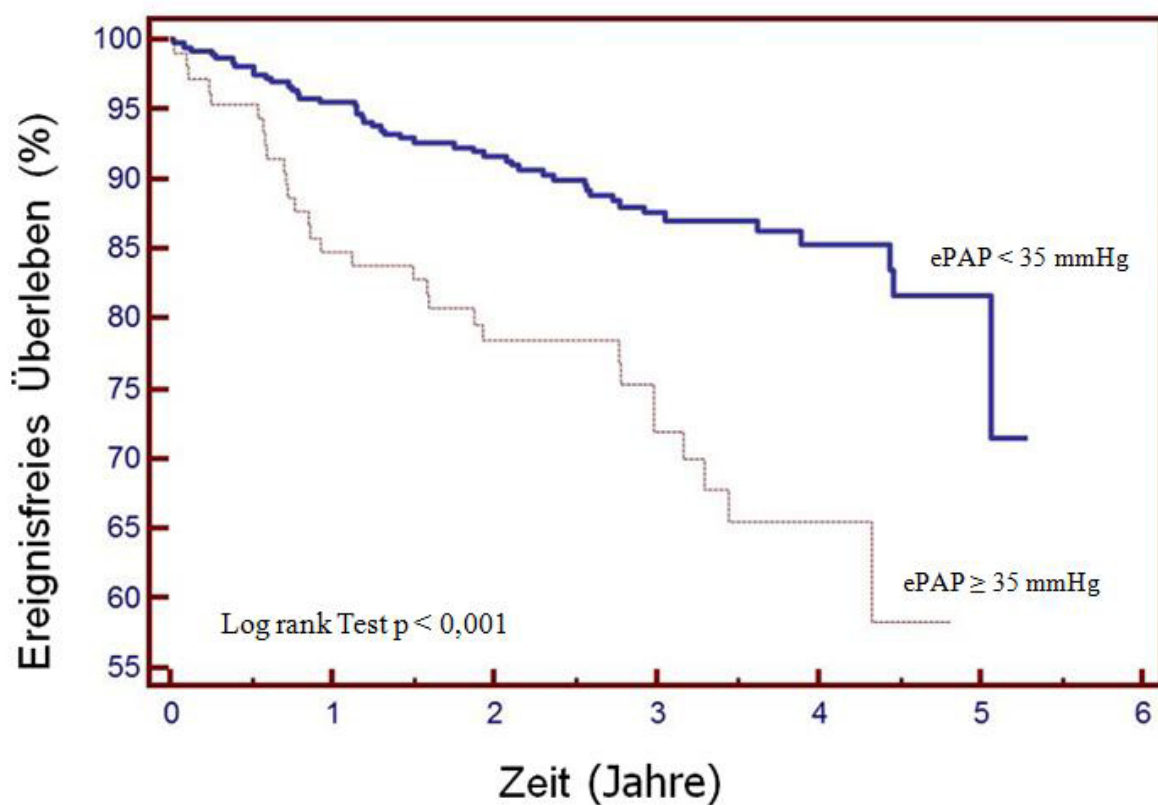


Abbildung 2: Kaplan-Meier Überlebenskurven für den kombinierten CV Endpunkt bei Patienten mit ePAP ≥ 35 mmHg im Vergleich zu Patienten mit ePAP < 35 mmHg

Cox Regressionsmodelle für den kombinierten Endpunkt

In univariaten Cox Regressionsanalysen erwiesen sich erhöhter ePAP, höheres Lebensalter, Vorhandensein von Diabetes mellitus, erniedrigter Hämoglobingehalt, eine erniedrigte eGFR, höhere LVM/BSA, höhere LAV/BSA und vorangegangene CV Ereignisse als Prädiktoren des kombinierten Endpunktes. In korrigierten Analysen blieben nur noch erhöhter ePAP (HR: 1,75; 95 % KI: 1,05 – 2,91; p=0,03), Diabetes mellitus (Hazard Ratio [HR]: 1,61; 95 % KI: 1,02-2,54; p=0,04), LAV/BSA (HR: 1,02; 95 % KI: 1,01-1,04; p=0,04), vorangegangene CV Ereignisse (HR: 3,63; 95 % KI: 2,18-6,05; p<0,001) und eGFR (HR: 0,97; 95 % KI: 0,96-0,99; p<0,001) mit dem kombinierten Endpunkt assoziiert (Tabelle 8).

3.2.4. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Bei 23 % der CKD Patienten konnte eine PH (ePAP \geq 35 mmHg) nachgewiesen werden. Alter und linksatriales Volumen (LAV/BSA) waren unabhängige Risikofaktoren für die PH. Der kombinierte Endpunkt wurde durch das Vorhandensein einer PH sowohl in unkorrigierten Analysen als auch nach Adjustieren für Alter, Diabetes mellitus, Hämoglobin, eGFR, LVM/BSA, LAV/BSA und vergangene CV Ereignisse vorhergesagt.

Zusammenfassend zeigt sich eine hohe Prävalenz der PH bei CKD Patienten der Kategorien G2 – G4 und erweist sich unabhängig von etablierten klassischen und CKD-spezifischen Risikofaktoren als Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse. Die klinisch relevante Frage, ob die PH ein modifizierbarer Risikofaktor bei chronisch nierenkranken Patienten ist, sollte nun in randomisierten Studien untersucht werden.

3.2.5. Anhang

Tabelle 5: Charakteristika der Studienkohorte

	Gesamtkohorte (n = 468)	ePAP < 35 mmHg (n = 360; 77 %)	ePAP ≥ 35 mmHg (n = 108; 23 %)	p
Alter (Jahre)	64 ± 12	62 ± 13	71 ± 9	<0,001
Geschlecht (männlich) (%)	280 (60)	212 (59)	68 (63)	0,50
BMI (kg/m ²)	29 ± 5	30 ± 5	29 ± 5	0,40
RR sys (mmHg)	149 ± 24	149 ± 24	153 ± 27	0,11
RR diast (mmHg)	85 ± 13	86 ± 13	83 ± 13	0,16
Diabetes mellitus (%)	165 (35)	118 (33)	47 (43)	0,04
Raucher (%)	59 (13)	51 (14)	8 (7)	0,06
Gesamtcholesterin (mg/dl)	190 ± 42	191 ± 42	184 ± 42	0,13
Hämoglobin (g/dl)	13,4 ± 1,6	13,5 ± 1,6	12,9 ± 1,6	<0,001
Albumin (g/dl)	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,4	4,7 ± 0,4	0,87
Serumphosphat (mg/dl)	3,4 ± 0,7	3,4 ± 0,7	3,5 ± 0,8	0,17
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	45,2 ± 17,6	46,3 ± 17,7	41,5 ± 16,9	0,01
Albuminurie (g/g Kreatinin)	0,04 (0,007-0,21)	0,04 (0,006-0,22)	0,04 (0,009-0,21)	0,94
ePAP (mmHg)	10 (10-34)	10 (10-18)	41 (38-45)	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	1,66 ± 0,67	1,65 ± 0,68	1,72 ± 0,63	0,33
LVEF (%)	63 ± 10	57 ± 21	53 ± 23	0,17
LVM/BSA (g/m ²)	97,0 ± 30,7	95,2 ± 29,2	103,0 ± 34,4	0,03
LAV/BSA (ml/m ²)	35,3 ± 12,7	32,7 ± 11,2	43,5 ± 13,7	<0,001

LAD (parasternaler Blick; mm)	37,5 ± 12,5	37,1 ± 11,7	38,7 ± 15,0	0,31
Fractional Shortening (%)	38,0 ± 8,2	38,4 ± 7,9	36,8 ± 9,1	0,12
Anti-hypertensive Medikamente				
Diuretika (%)	356 (76)	260 (72)	96 (89)	<0,001
Betablocker (%)	262 (56)	179 (50)	83 (77)	<0,001
AT-1-Blocker (%)	223 (48)	161 (45)	62 (57)	0,021
ACE-Hemmer (%)	200 (43)	160 (44)	40 (37)	0,17
Calciumkanal-Blocker (%)	236 (50)	184 (51)	52 (48)	0,57
Ätiologie CKD				
Zystische Erkrankung (%)	23 (5)	22 (6)	1 (1)	-
Diabetische NP (%)	43 (9)	31 (9)	12 (11)	0,43
Glomerulonephritiden (%)	66 (14)	54 (15)	12 (11)	0,31
Nephroangiosklerose (%)	189 (40)	133 (37)	56 (52)	0,006
Interstitielle-/Pyelo- nephritis (%)	21(4)	21 (6)	0 (0)	-
Andere (%)	126 (27)	99 (27)	27 (25)	0,61
CV Erkrankungen in der Vorgeschichte (%)	141 (30)	98 (27)	43 (40)	0,01
TIA (%)	20 (4)	16 (4)	4 (4)	0,74
Periphere Vaskulopathie (%)	29 (6)	21 (6)	8 (7)	0,55
Koronarstent (%)	59 (13)	39 (11)	20 (18)	0,04
Myokardinfarkt (%)	52 (11)	34 (9)	18 (17)	0,04
Schlaganfall (%)	31 (7)	21 (6)	10 (9)	0,21

BMI: Körpermassenindex („body mass index“); RR sys: systolischer Blutdruck; RR diast: diastolischer Blutdruck; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“); RRI: renaler Widerstandsindex („renal resistive index“); ePAP: geschätzter pulmonalarterieller Druck („estimated pulmonary artery pressure“); LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVM/BSA: linksventrikulärer Massenindex / Körperoberfläche („body

surface area"); LAV/BSA: linksatriales Volumen / Körperoberfläche; LAD: linksatrialer Durchmesser; AT-1-Blocker: Angiotensin-Rezeptorblocker; ACE-Hemmer: „Angiotensin converting enzyme“-Hemmer; NP: Nephropathie; CV: Kardiovaskulär; TIA: transitorische ischämische Attacke.

Tabelle 6: Univariate und multivariate logistische Regressionsanalyse; abhängige Variable: erhöhter ePAP (≥ 35 mmHg)

	Univariat		Multivariat	
	OR (95 % KI)	p	OR (95 % KI)	p
Alter (Jahre)	1,08 (1,05-1,10)	0,001	1,06 (1,04-1,09)	<0,001
Diabetes mellitus	1,58 (1,02-2,45)	0,04	1,18 (0,70-1,96)	0,53
Hämoglobin (g/dl)	0,78 (0,68-0,90)	<0,001	0,89 (0,75-1,06)	0,20
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	0,98 (0,97-0,99)	0,01	1,00 (0,98-1,02)	0,89
LVM/BSA (ml/m ²)	1,01 (1,01-1,02)	0,02	1,00 (0,99-1,01)	0,74
LAV/BSA (g/m ²)	1,07 (1,05-1,09)	<0,001	1,05 (1,03-1,07)	<0,001
CV Ereignisse in der Vorgeschichte	1,77 (1,13-2,77)	0,01	0,81 (0,46-1,41)	0,45

OR: Odds Ratio; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“); LVM/BSA: linksventrikuläre Masse / Körperoberfläche („body surface area“); LAV/BSA: linksatriales Volumen / Körperoberfläche; CV: kardiovaskulär.

Tabelle 7: Kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit ePAP < 35 mmHg *versus* Patienten mit ePAP ≥ 35 mmHg

Kardiovaskuläres Ereignis	n	ePAP < 35 mmHg	ePAP ≥ 35 mmHg
Koronares Ereignis	26	14	12
Arrhythmie	8	4	4
Zerebrovaskuläres Ereignis	11	8	3
Kardiale Dekompensation	20	14	6
Peripheres vaskuläres Ereignis	11	6	5
Gesamt	76	46	30

ePAP: geschätzter pulmonalarterieller Druck („estimated pulmonary artery pressure“).

Tabelle 8: Proportionales Cox Hazard Regressionsmodell für den kombinierten Endpunkt

	Univariat			Multivariat		
	HR	95 % KI	p	HR	95 % KI	p
ePAP ≥ 35 mmHg	2,70	1,68 – 4,32	<0,001	1,75	1,05 – 2,91	0,03
Alter (Jahre)	1,05	1,03 – 1,07	<0,001	1,01	0,98 – 1,03	0,50
Diabetes mellitus	1,91	1,21 – 3,00	0,005	1,61	1,02 – 2,54	0,04
Hämoglobin (g/dl)	0,77	0,67 – 0,88	<0,001	0,91	0,78 – 1,07	0,26
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	0,96	0,95 – 0,98	<0,001	0,97	0,96 – 0,99	<0,001
LAV/BSA (ml/m ²)	1,04	1,03 – 1,06	<0,001	1,02	1,01 – 1,04	0,04
LVM/BSA (g/m ²)	1,01	1,01 – 1,02	<0,001	1,01	1,00 – 1,01	0,06
CV Ereignisse in der Vorgeschichte	5,00	3,13 – 8,01	<0,001	3,63	2,18 – 6,05	<0,001

ePAP: geschätzter pulmonaler arterieller Druck („estimated pulmonary artery pressure“); eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“); LVM/BSA: linksventrikuläre Masse / Körperoberfläche („body surface area“); LAV/BSA: linksatriales Volumen / Körperoberfläche; CV: kardiovaskulär.

3.3. Vergleich der Leistungsfähigkeit zweier Formeln zur GFR Abschätzung mittels Kreatinin und Cystatin C als Prädiktor bei älteren Menschen

3.3.1. Einleitung

Zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“; eGFR) empfahl die KDIGO 2012 in ihren Leitlinien den Gebrauch der CKD-EPI Formel¹⁷. Allerdings gelten die bestehenden Gleichungen zur Ermittlung der eGFR bei älteren Menschen als unzureichend validiert, so dass eine spezifische Formel für Senioren als notwendig erachtet wurde²⁷. In Folge dessen entwickelte die Berliner Initiative Studie (BIS) mit der Kreatinin-basierten BIS1 Formel und der Kreatinin- und Cystatin C-basierten BIS2 Formel zwei Gleichungen zur eGFR Berechnung speziell für Menschen ab 70 Jahren²⁷.

Die epidemiologische Bewertung der BIS2 Formel erfolgte bisher größtenteils in Querschnittsstudien^{27,43,44}, allerdings sollen eGFR Gleichungen neben einer möglichst präzisen Abschätzung der Nierenfunktion auch prognostische Informationen über zukünftige renale und kardiovaskuläre Ereignisse bieten^{17,45}.

In dieser Studie wollen wir untersuchen, ob die BIS2 Formel gegenüber der CKD-EPI_{creat-cys} Formel eine verbesserte Risikoabschätzung für den primären Endpunkt – Todesfälle jeglicher Genese – und den sekundären Endpunkt – kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskulärer Tod – leisten kann.

3.3.2. Methoden

Untersucht wurden ursprünglich Probanden aus der ESTHER Studie und der CARE FOR HOME Studie, die zu Studieneinschluss 70 Jahre oder älter waren. Die ESTHER Studie umfasst freiwillige Probanden aus der Allgemeinbevölkerung, die während einer routinemäßigen Gesundheitsvorsorgeuntersuchung in eine prospektive Kohortenstudie eingeschlossen wurden. Die CARE FOR HOME Studie rekrutiert im Gegensatz dazu Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD), die regelmäßig die nephrologische Ambulanz der Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten – des Universitätsklinikums des Saarlandes aufsuchen.

In die finale Publikation wurden auf Wunsch der Begutachter der Zeitschrift allein die ESTHER Studienergebnisse aufgenommen. Die Ergebnisse der CARE FOR HOME

Studienteilnehmer wurden aus Gründen der Vollständigkeit im Anhang (Ergänzung 1) dieser Promotionsarbeit aufgeführt.

Aus der bevölkerungsbezogenen ESTHER Studie wurden 1017 Menschen zwischen 71 und 75 Jahren zwischen 2000 und 2002 in die Untersuchung eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung zum Zeitpunkt des Einschlusses sowie Patienten ohne Kreatinin oder Cystatin C Messungen. Alle Studienteilnehmer wurden acht Jahre auf kardiovaskuläre Ereignisse und Tod nachbeobachtet. Hierfür wurden standardisierte Fragebögen zwei, fünf und acht Jahre nach Studieneinschluss sowohl an die Teilnehmer als auch an deren Hausärzte gesendet.

Die Messungen von Cystatin C im Serum (Behring Nephelometer II; Siemens, Erlangen, Deutschland) und Kreatinin (Beckman Synchron LX; Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland) erfolgten aus Blutproben, die bei Beginn der Studie asserviert wurden. Die Nierenfunktion wurde mittels beider eGFR Formeln abgeschätzt. Anschließend wurde jeder Proband einerseits nach der Berechnung der BIS2 Formel²⁷, andererseits nach der CKD-EPI_{creat-cys} Formel⁴⁶ nach KDIGO Kriterien in die GFR Kategorien G1, G2, G3a, G3b, G4 oder G5 eingeteilt¹⁷.

Als primärer Studienendpunkt wurden Todesfälle jeglicher Genese definiert. Kardiovaskuläre Mortalität und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, definiert als akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall und jedwedes kardiovaskuläre Ereignis mit Todesfolge, waren die sekundären Studienendpunkte. Als kardiovaskulär galten Todesfälle, welche nach ICD-10 mit I00-I99, I20-I25 oder I60-I69 kodiert wurden.

3.3.3. Ergebnisse

Reklassifikation

Die BIS2 Formel reklassifizierte im Vergleich zur CKD-EPI_{creat-cys} Formel neun Studienteilnehmer in weniger fortgeschrittene GFR Kategorien und 200 Studienteilnehmer in weiter fortgeschrittene GFR Kategorien, 808 Teilnehmer behielten ihre Kategorie bei (Tabelle 9). Streudiagramme und Bland-Altman Diagramme visualisieren, dass die GFR mit der BIS2 Formel höher geschätzt wurde als mit der CKD-EPI_{creat-cys} Formel, wenn die Nierenfunktion moderat bis stark vermindert war, während die GFR mit der BIS2 Formel niedriger geschätzt wurde als mit der CKD-EPI_{creat-cys} Formel, wenn die Nierenfunktion intakt oder nur leicht vermindert war (Abbildung 3/4).

Endpunkte und Reklassifikation

Während der Follow-up Periode von $8,7 \pm 2,0$ Jahren trat bei 162 Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis auf und 205 Teilnehmer starben, darunter 76 aufgrund kardiovaskulärer Todesursachen. Wie erwartet, zeigten Patienten in fortgeschritteneren GFR Kategorien eine höhere Ereignisrate (Tabelle 10).

Unter den 205 Verstorbenen wurden 165 durch die beiden Formeln in dieselbe Kategorie eingeteilt (Tabelle 11), zwei wurden durch die BIS2 Formel in weniger fortgeschrittene GFR Kategorien eingeteilt als durch die $\text{CKD-EPI}_{\text{creat-cys}}$ Formel und 38 wurden durch die BIS2 Formel in weiter fortgeschrittene Stadien eingeteilt. Unter den 812 überlebenden Patienten wurden 643 durch die BIS2 Formel nicht reklassifiziert, sieben wurden in weniger fortgeschrittene GFR Kategorien und 162 in weiter fortgeschrittene GFR Kategorien eingeteilt.

Die Reklassifikationsanalyse zeigte auf, dass bei Patienten, die während der Nachbeobachtung verstarben, der Ersatz der $\text{CKD-EPI}_{\text{creat-cys}}$ durch die BIS2 Formel zu einer adäquaten Einteilung in weiter fortgeschrittene GFR Kategorien führte ($\text{NRI}_{\text{event}}$: 17,6 % [95 % KI: 12,3 % bis 23,9 %]). Der NRI war jedoch für die Überlebenden negativ ($\text{NRI}_{\text{non-event}}$: -19,1 % [95 % KI: -22,2 % bis -16,2 %]), was bedeutet, dass Teilnehmer ohne Ereignis während des Follow-up ebenso und in diesem Fall inadäquat in eine weiter fortgeschrittene GFR Kategorie reklassifiziert wurden.

Ebenso reklassifizierte die BIS2 Formel Menschen, die den sekundären Endpunkt erlitten, adäquat in weiter fortgeschrittene GFR Kategorien, jedoch wurden auch hier Teilnehmer mit ereignisfreiem Follow-up ebenso in weiter fortgeschrittene GFR Kategorien eingestuft (Tabelle 12).

3.3.4. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnten wir bei 1017 über Siebzigjährigen feststellen, dass bei Verwendung der BIS2 anstatt der $\text{CKD-EPI}_{\text{creat-cys}}$ Formel ältere Menschen eher in intermediäre GFR Kategorien eingeordnet werden, was zwangsläufig zu einer schlechteren Diskrimination der Prognose führt.

Außerdem konnten wir zeigen, dass die BIS2 Formel verglichen mit der CKD-EPI_{creat-cys} Formel die Prädiktion von Todesfällen jeglicher Genese und von kardiovaskulären Ereignissen nicht verbessert.

3.3.5. Anhang

Ergänzung 1: CARE FOR HOME

Methoden

In die CARE FOR HOME Studie wurden zwischen 2008 und 2012 194 CKD Patienten über siebenzig Jahren eingeschlossen. Alle Patienten wurden durch die MDRD Formel in die GFR Kategorien G2 – G4 ($\text{eGFR} > 15$ und $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eingeteilt. Ein- und Ausschlusskriterien von CARE FOR HOME, die Erhebung von klassischen und nicht-klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren bei Studieneinschlussdaten, sowie von kardiovaskulären und renalen Ereignissen während des Follow-up wurden bereits oben (Kapitel 2.1.2.) dargestellt.

In Einklang mit der ESTHER Studie analysierten wir die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität sowie das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. In der CARE FOR HOME Studie wurden kardiovaskuläre Ereignisse als akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall mit mindestens 24 Stunden anhaltenden Symptomen, Amputationen oberhalb des Knöchels, operative oder interventionelle koronare / zerebrovaskuläre / peripher-arterielle Revaskularisierung und Tod jedweder Genese definiert.

Außerdem untersuchten wir einen renalen Endpunkt, definiert als Halbierung der eGFR oder Einsetzen der Dialysepflicht.

Ergebnisse

Die BIS2 Formel reklassifizierte 18 Patienten in eine weniger fortgeschrittene GFR Kategorie, 12 Patienten in eine weiter fortgeschrittene GFR Kategorie, und 164 Patienten behielten ihre Kategorie im Vergleich zur $\text{CKD-EPI}_{\text{creat-cys}}$ Formel bei.

Während der Follow-up Periode von $3,4 \pm 1,4$ Jahren starben 34 Patienten, 18 davon durch kardiovaskuläre Ereignisse. Bei 60 Patienten trat ein kardiovaskuläres Ereignis auf, bei 22 Patienten ein renales Ereignis.

Patienten, die ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, hatten zu Studienbeginn eine höhere kardiovaskuläre Komorbidität und eine niedrigere eGFR, außerdem war der Anteil männlicher Patienten und der Raucher höher als in der Patientengruppe mit ereignisfreier Nachbeobachtungszeit.

Im Vergleich zu Patienten ohne renale Ereignisse waren Patienten, die während der Nachbeobachtungszeit eine Halbierung der eGFR oder das Einsetzen der Dialysepflichtigkeit erlitten, häufiger männlich und häufiger Diabetiker. Zudem war die eGFR bei Studienbeginn niedriger.

Von den 34 verstorbenen Patienten wurden neun Patienten durch die BIS2 Formel inadäquat in weniger fortgeschrittene GFR Kategorien eingeteilt, zwei adäquat in weiter fortgeschrittene GFR Kategorien, und 23 verblieben in den bisherigen Kategorien. Dieses mündete in einen $\text{NRI}_{\text{event}}$ von -20,6 % (-39,3 % bis -2,7 %). Unter den überlebenden Probanden wurden neun in weniger fortgeschrittene GFR Kategorien eingeteilt, zehn Patienten in weiter fortgeschrittene GFR Kategorien, und 141 Patienten verblieben in ihren GFR Kategorien. Dieses ergab einen $\text{NRI}_{\text{non-event}}$ von -0,6 % (-6,0 % bis 4,9 %). Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für die kardiovaskuläre Mortalität und die kardiovaskuläre Ereignisrate.

Von den 22 Patienten, die den renalen Endpunkt erreichten, reklassifizierte die BIS2 Formel gegenüber der $\text{CKD-EPI}_{\text{creat-cys}}$ Formel acht Patienten in weniger fortgeschrittene, einen Patienten in eine weiter fortgeschrittene und 13 Patienten in die gleichen GFR Kategorien ($\text{NRI}_{\text{event}}$: -31,8 % [-54,3 % bis -9,1 %]). Umgekehrt wurden von den 172 CKD Patienten ohne renales Ereignis zehn in weniger fortgeschrittene, 11 in weiter fortgeschrittene und 151 in die gleichen GFR Kategorien eingeteilt ($\text{NRI}_{\text{non-event}}$: -0,6 % [-5,9 % bis 4,6 %]).

Schlussfolgerung

Diese Ergebnisse unterstützen innerhalb einer Kohorte von prävalenten CKD Patienten die Ergebnisse der allgemeinbevölkerungsbasierten ESTHER Studie, wonach die Einführung der BIS2 Formel in den nephrologischen Alltag keine verbesserte Prognose zukünftiger Ereignisse erlaubt.

Tabelle 9: Patientencharakteristika entsprechend der Reklassifikationskriterien

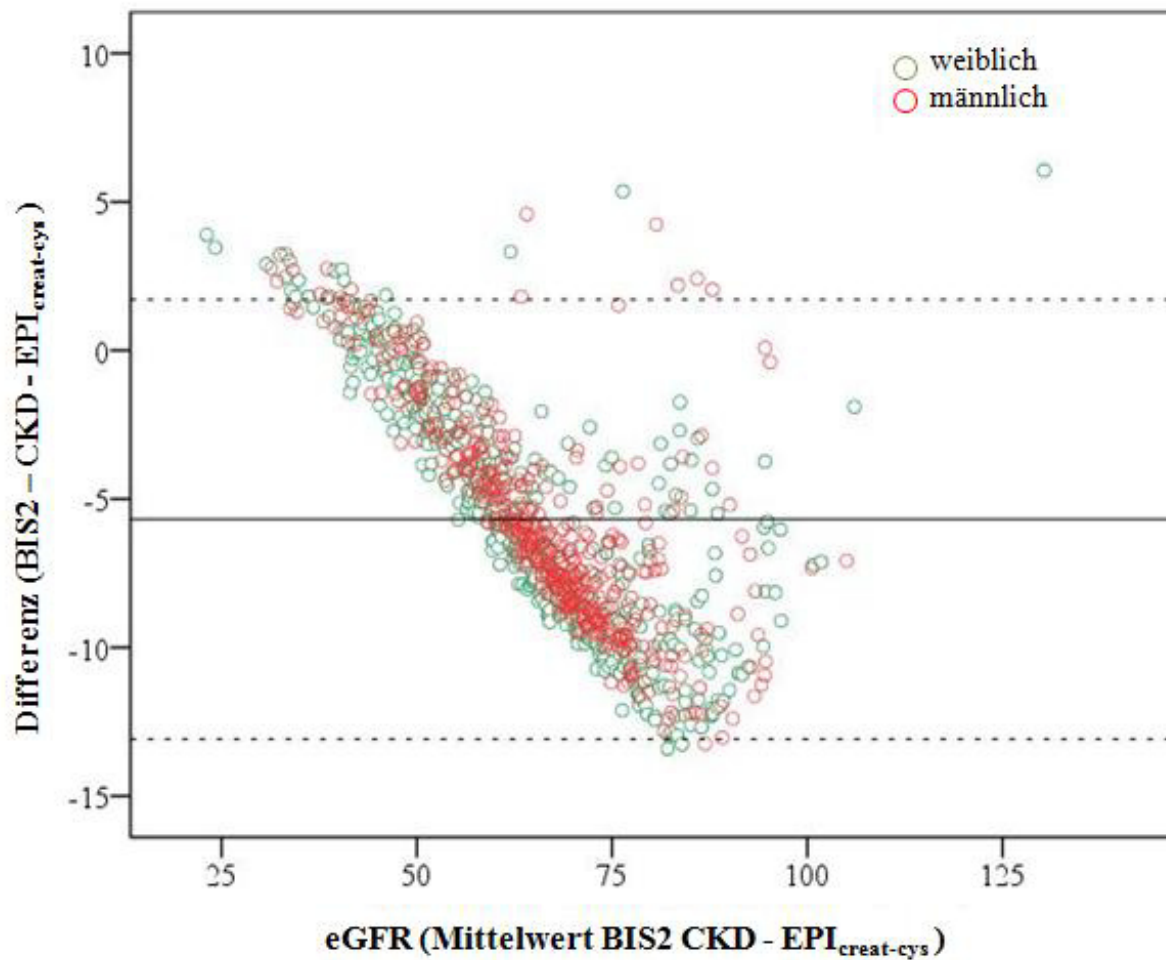
	Gesamtkohorte (n = 1017)	Reklassifikation in weniger fortgeschrittene GFR Kategorien (n = 9)	Keine Reklassifikation (n = 808)	Reklassifikation in weiter fortgeschrittene GFR Kategorien (n = 200)	p
Geschlecht (weiblich)	600 (59 %)	6 (67 %)	465 (58 %)	129 (65 %)	0,2
Diabetes mellitus	190 (19 %)	3 (33 %)	142 (18 %)	45 (23 %)	0,2
Raucher	97 (10 %)	0 (0 %)	81 (10 %)	16 (8 %)	0,4
Alter (Jahre)	72,4 ± 1,2	71,8 ± 0,8	72,5 ± 1,2	72,3 ± 1,2	0,4
BMI (kg/m ²)	27,4 ± 4,0	30,6 ± 7,2	27,4 ± 4,0	27,4 ± 4,1	0,6
RR sys (mmHg)	145 ± 19	150 ± 23	145 ± 19	147 ± 21	0,3
RR diast (mmHg)	84 ± 10	83 ± 6	84 ± 9	84 ± 11	0,5
Cholesterin (mg/dl)	225 ± 50	245 ± 54	223 ± 50	233 ± 48	0,03
Kreatinin (mg/dl)	0,95 ± 0,31	1,49 ± 0,24	0,96 ± 0,32	0,87 ± 0,22	< 0,001
Cystatin C (mg/l)	1,10 ± 0,23	1,46 ± 0,32	1,11 ± 0,23	1,05 ± 0,18	< 0,001
BIS2 (ml/min/1,73 m ²)	62 ± 12	42 ± 6	62 ± 12	65 ± 12	< 0,001
CKD-EPI _{creat-cys} (ml/min/1,73 m ²)	68 ± 15	41 ± 7	68 ± 15	72 ± 14	< 0,001

Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung oder Zahlen (Prozentwerte) und Signifikanzniveau.

GFR: glomeruläre Filtrationsrate; BMI: Körpermassenindex („body mass index“); RR sys: systolischer Blutdruck; RR diast: diastolischer Blutdruck.

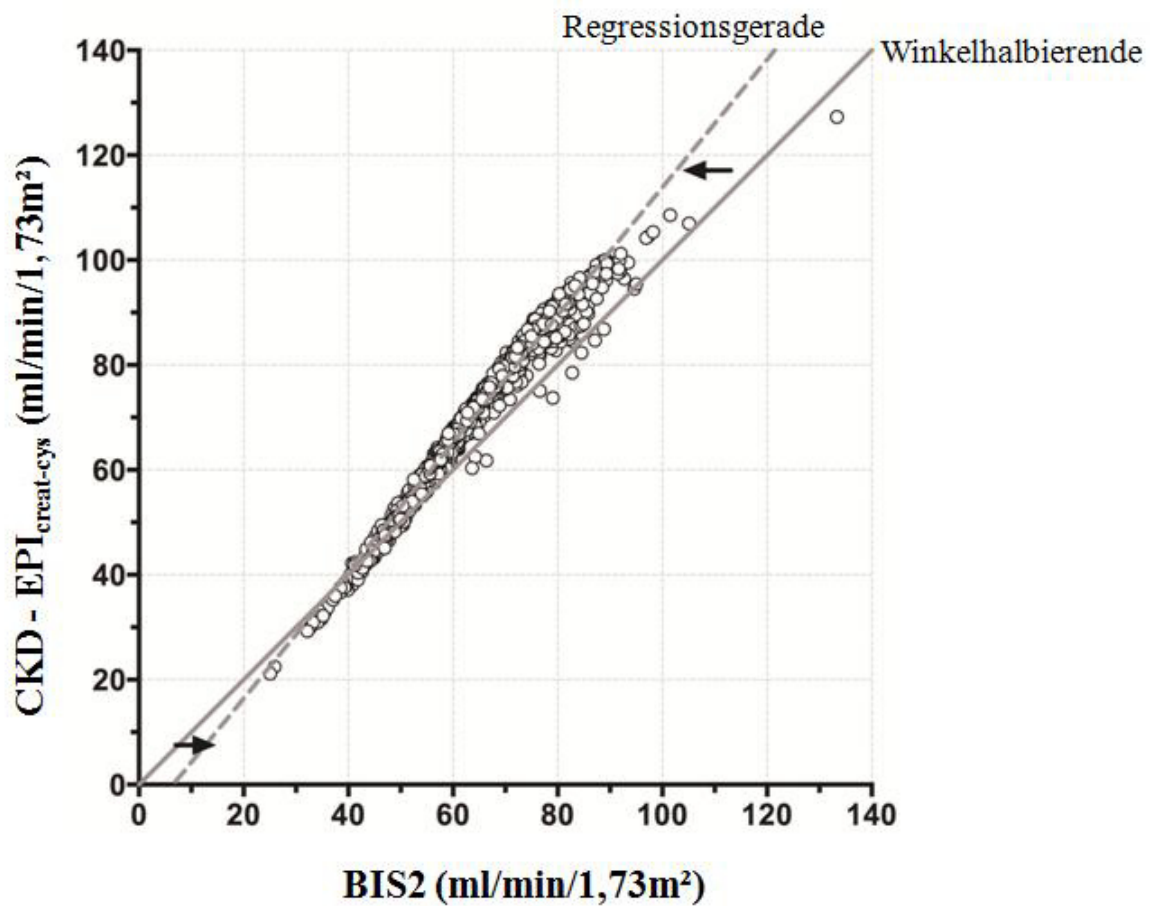
„Reklassifikation“ bedeutet die Reklassifikation von der CKD-EPI_{creat-cys} zur BIS2 Formel.

Abbildung 3: Bland-Altman Plot; Vergleich von BIS2 und $\text{CKD-EPI}_{\text{creat-cys}}$ bei ESTHER Teilnehmern



Erklärung: Darstellung der Differenz gegen den Mittelwert der zwei GFR Schätzungen (mit $\text{CKD-EPI}_{\text{creat-cys}}$ Gleichung und mit BIS2 Gleichung) für jeden ESTHER Teilnehmer. Die Differenz wurde als $\text{eGFR}_{\text{BIS2}} - \text{eGFR}_{\text{CKD-EPIcreat-cys}}$ gebildet, der Mittelwert als $(\text{eGFR}_{\text{BIS2}} + \text{eGFR}_{\text{CKD-EPIcreat-cys}}) / 2$.

Die durchgezogene Linie zeigt den Mittelwert der Differenzen aller Studienteilnehmer an und die gestrichelten Linien das 95 % Konfidenzintervall für diesen Mittelwert.

Abbildung 4: Streudiagramm von $\text{CKD-EPI}_{\text{creat-cys}}$ gegen BIS2

Erklärung: Die Regressionsgerade kreuzt sich mit der Winkelhalbierenden bei etwa 40 ml/min . Ersichtlich resultiert die BIS2 gegenüber der $\text{CKD-EPI}_{\text{creat-cys}}$ Formel bei Patienten mit einer $\text{CKD-EPI}_{\text{creat-cys}}$ eGFR von mehr als 40 ml/min in einer niedrigeren eGFR und bei Patienten mit einer $\text{CKD-EPI}_{\text{creat-cys}}$ eGFR von weniger als 40 ml/min in einer höheren eGFR.

Tabelle 10: Cox Regressionsanalyse. Hazard Ratio für die Gesamtmortalität nach Stratifizierung der Patienten anhand der mittels $\text{CKD-EPI}_{\text{creat-cys}}$ oder mittels BIS2 geschätzten glomerulären Filtrationsrate

		Hazard Ratio (HR) für Gesamtmortalität					p
		G1	G2	G3a	G3b	G4	
CKD-EPI_{creat-cys}	Ereignis	12	118	52	21	2	
	HR1	0,89 (0,49-1,62)	1	1,46 (1,05-2,02)	1,76 (1,10-2,80)		0,02
	HR2	1,01 (0,56-1,84)	1	1,57 (1,13-2,19)	1,91 (1,20-3,05)		<0,001
	HR3	1,56 (0,60-2,23)	1	1,77 (1,27-2,48)	1,74 (1,06-2,86)		<0,001
BIS2	Ereignis	0	106	75	23	1	
	HR1	na	1	1,18 (0,88-1,59)	2,01 (1,28-3,16)		0,001
	HR2	na	1	1,29 (0,95-1,74)	2,16 (1,37-3,41)		<0,001
	HR3	na	1	1,31 (0,96-1,79)	1,87 (1,15-3,04)		<0,001

Angegeben sind HR (Hazard Ratio) und 95 % Konfidenzintervalle. HR1: Hazard Ratios für das unkorrigierte Model. HR2: Hazard Ratios korrigiert für Alter und Geschlecht. HR3: Hazard Ratios korrigiert für Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Körpermassenindex. Na: nicht vorhanden („not available“), da keine Probanden in diese GFR Kategorie einzuordnen waren. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit Ereignissen in der eGFR Kategorie G4 wurden die Patienten mit GFR Kategorien G3b und G4 für die Errechnung der Hazard Ratios kombiniert.

Tabelle 11: Reklassifikationsanalyse von der CKD-EPI_{creat-cys} zu der BIS2 Formel für Menschen mit und ohne primären Endpunkt (Gesamtmortalität)

		Reklassifikationsanalyse (Probanden mit Ereignis), n (%)				
		BIS2				
GFR Kategorie		G1	G2	G3a	G3b	G4
CKD-EPI _{creat-cys}	G1	0 (0 %)	12 (5,9 %)	0	0	0
	G2	0	94 (45,9 %)	24 (11,7 %)	0	0
	G3a	0	0	50 (24,4 %)	2 (1,0 %)	0
	G3b	0	0	1 (0,5 %)	20 (9,8 %)	0
	G4	0	0	0	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
		Reklassifikationsanalyse (Probanden ohne Ereignis), n (%)				
		BIS2				
GFR Kategorie		G1	G2	G3a	G3b	G4
CKD-EPI _{creat-cys}	G1	16 (2,0 %)	45 (5,5 %)	0	0	0
	G2	0	422 (52,0 %)	117 (14,4 %)	0	0
	G3a	0	0	159 (19,6 %)	0	0
	G3b	0	0	6 (0,7 %)	45 (5,5 %)	0
	G4	0	0	0	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)

Tabelle 12: Net Reclassification Improvements (NRI) in ESTHER

		Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Kardiovaskuläre Ereignisse
Ereignis	n	205	76	162
	Reklassifikation in eine weniger fortgeschrittene GFR Kategorie	2 (1,0 %)	1 (1,3 %)	2 (1,2 %)
	Keine Reklassifikation	165 (80,5 %)	61 (80,3 %)	134 (82,7 %)
	Reklassifikation in eine weiter fortgeschrittene GFR Kategorie	38 (18,5 %)	14 (18,4 %)	26 (16,0 %)
	NRI _{event} (95 % KI)	17,6 % (12,3 % bis 23,9 %)	17,1 % (8,9 % bis 27,3 %)	14,8 % (9,4 % bis 21,6 %)
Kein Ereignis	n	812	934	815
	Reklassifikation in eine weniger fortgeschrittene GFR Kategorie	7 (0,9 %)	8 (0,9 %)	7 (0,9 %)
	Keine Reklassifikation	643 (79,2 %)	741 (79,3 %)	638 (78,3 %)
	Reklassifikation in eine weiter fortgeschrittene GFR Kategorie	162 (20,0 %)	185 (19,8 %)	170 (20,9 %)
	NRI _{non-event} (95 % KI)	-19,1 % (-22,2 % bis -16,2 %)	-19,0 % (-21,7 % bis -16,3 %)	-20,0 % (-22,9 % bis -17,1 %)

4. DISKUSSION UND SCHLUSSWORT

Die in dieser Promotionsschrift zusammengefassten Arbeiten entstanden vor dem Hintergrund, dass Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ein massiv erhöhtes Risiko einerseits für renale Ereignisse – insbesondere eine Progredienz der CKD bis hin zur Dialysepflichtigkeit –, andererseits für kardiovaskuläre Ereignisse – insbesondere Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiale Dekompensation – haben^{2,3}.

Eine adäquate kardiovaskuloprotektive und renoprotektive Therapie dieser chronisch nierenkranken Patienten bedarf einer möglichst präzisen Abschätzung des individuellen renalen und kardiovaskulären Risikos.

Die vorgelegte Dissertationsschrift fokussiert auf sonographische Parameter aufgrund ihrer guten Integrierbarkeit in den klinischen Alltag. In einem Nebenaspekt untersuchten wir verschiedene Formeln zur Abschätzung der GFR bei älteren CKD Patienten, da eine präzise Schätzung der GFR die Basis eines jeden Prognosemodells bei chronisch nierenkranken Menschen ist und da bisherige Schätzformeln für die GFR bei älteren Menschen als wenig validiert bewertet wurden²⁷. Dies ist von bedeutender klinischer Relevanz, da viele CKD Patienten ein fortgeschrittenes Alter aufweisen und da besonders bei älteren Menschen eine unpräzise GFR Schätzung relevante psychologische und therapeutische Konsequenzen haben kann.

4.1. Externe Validierung des KFRE Modells und Re-Kalibrierung durch Integration duplexsonographischer Parameter

Zunächst konnten wir in der ersten in dieser Dissertationsschrift aufgeführten Studie zeigen, dass die Integration duplexsonographischer Ultraschallparameter in etablierte Vorhersagemodelle zur Progression der CKD zu keiner Verbesserung der Prädiktion führt.

Zahlreiche, in den letzten Jahren in Reviews zusammengefasste, Modelle zur Prädiktion der CKD Progression wurden bereits veröffentlicht^{8,11}. Diese Reviews attestierten allerdings lediglich zwei Modellen einen klinischen Nutzen und eine klinische Durchführbarkeit^{8,11}, nämlich der Johnson's equation²⁸ und der Kidney Failure Risk Equation (KFRE)¹⁰. Letztere wurde in einer Kohorte von 3449 CKD Patienten der Stadien CKD G3 – G5 entwickelt und – im Gegensatz zur Johnson's equation – in einer zweiten Kohorte von 4942 CKD Patienten der Stadien G3 – G5 extern validiert¹⁰. Daraufhin wurde die KFRE in die KDIGO Leitlinien

(„KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease”) aufgenommen⁶.

Beide Modelle schließen einige im klinischen Alltag verfügbare Variablen ein – Alter, GFR und Komorbiditäten (prävalenter Diabetes mellitus, Hypertonie und Anämie) in Johnson’s equation und Alter, Geschlecht, GFR und Albuminurie in das KFRE Modell 3, welches das meist genutzte unter sieben unterschiedlichen KFRE Modellen ist. Die Integration weiterer Laborparameter in aufwändigere KFRE Modelle verspricht lediglich eine geringe Verbesserung der Prädiktion einer terminalen Niereninsuffizienz¹⁰. Weitere Verbesserungen der Vorhersagemodelle könnten daher eher durch die Integration alternativer klinischer Variablen erzielt werden als durch Hinzunahme weiterer Laborparameter.

Wiederholt wurde die Hypothese aufgestellt, dass duplexsonographische Parameter eine präzise Identifikation von CKD Patienten ermöglichen, die ein hohes Risiko für eine Progression der Erkrankung bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz aufweisen^{15,16,47}. Duplexsonographische Untersuchungen gelten aufgrund ihrer nicht-invasiven und eher kostengünstigen Eigenschaften als besonders reizvoll, was ihre Integration in den klinischen Alltag erleichtern könnte. Dennoch wurden bisher wenige Bemühungen unternommen, duplexsonographische Parameter mit validierten Vorhersagemodellen zur CKD Progression zu vergleichen oder diese Parameter in solche Modelle zu integrieren.

Daher wollten wir die Hypothese testen, dass die Integration duplexsonographischer Parameter in etablierte Vorhersagemodelle zur CKD Progression die prädiktive Leistung dieser Modelle verbessern kann.

Wir fokussierten unsere Analysen auf die beiden vordefinierten Ultraschallparameter RRI und DI-RISK. Unter zahlreichen Ultraschallparametern weckte der RRI das größte Interesse in der klinischen Nephrologie, da er als Parameter organspezifischer Nierenschädigung postuliert wurde⁴⁸ und sich in zahlreichen Kohortenstudien als Prädiktor des renalen Überlebens beweisen konnte. Die ersten Daten hierzu publizierten Petersen *et al.*, die eine Korrelation zwischen RRI und Abfall im reziproken Serumkreatinin feststellen konnten. Weiterhin trennte ein medianer RRI von 75 Patienten mit stabiler Nierenfunktion von Individuen mit schneller Progression der Erkrankung²⁹. Allerdings umfasste diese Studie lediglich 21 Patienten und die Nachbeobachtungszeit betrug weniger als zwei Jahre.

Drei größere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse: Sugiura *et al.* identifizierten einen RRI > 70 als unabhängigen Risikofaktor für eine Verschlechterung der Nierenfunktion in einer

Kohorte von 281 CKD Patienten¹⁶. Jedoch erfolgte die Diagnose der renalen Verschlechterung nicht mittels standardisierter Definitionen und kein CKD Patient erlitt in den vier Jahren Nachbeobachtungszeit ein kardiovaskuläres Ereignis. Dies ist sehr überraschend, da es sich bei CKD Patienten um kardiovaskuläre Hochrisikopatienten handelt. Des Weiteren beträgt der Umfang der offensichtlich selben Kohorte in einer früheren Veröffentlichung 311 Patienten³⁰, jedoch ist keine Erklärung für die Diskrepanz in der Patientenzahl beschrieben.

In einer weiteren Studie konnten Parolini *et al.* in einer Kohorte von 86 Patienten einen $\text{RRI} \geq 70$ als starken Prädiktor für eine Progression der chronischen Nierenerkrankung identifizieren, welches als Abfall der eGFR um mindestens 50 % innerhalb von sechs Jahren definiert war. Von den Autoren wurde allerdings eingeräumt, dass die Nachbeobachtungszeiten zwischen den einzelnen Patienten stark variieren. Es werden Follow-up Zeiten zwischen zwei und elf Jahren angegeben, jedoch keine detaillierten Informationen über die prospektive Datenerhebung und über die Anzahl der Patienten, für welche während der Nachbeobachtungszeit keine Daten erhoben werden konnten („loss to follow-up“)¹⁵.

Zusätzlich sagte in einer früheren Publikation der Validierungskohorte dieser Studie ein $\text{RRI} \geq 80$ eine Verschlechterung der Nierenfunktion vorher¹⁴.

Die Idee, dass RRI organspezifische Parameter sind, blieb nicht lange unwidersprochen. So erkannte unsere Arbeitsgruppe gemeinsam mit externen Arbeitsgruppen eine starke Assoziation von RRI und kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter, Pulsdruck und subklinischen arteriosklerotischen Erkrankungen^{9,49,50}. Gegen die Hypothese, dass der RRI einen organspezifischen Parameter darstellt, spricht weiterhin, dass er in klinischen Studien bei CKD Patienten eher systemische als renale Gefäßveränderungen widerspiegelt^{9,13,50}. Diese Annahme wird auch durch tierexperimentelle und *in vitro* Studien bestärkt, in denen der RRI ebenso eine stärkere Assoziation zu systemischen Gefäßveränderungen als zu lokal renalen Schädigungen zeigte⁵¹⁻⁵³.

Vor dem Hintergrund dieser Studienlage entstand die Idee, den RRI für RI Messungen in einem anderen Organ zu korrigieren und somit systemische Störvariablen zu eliminieren; dies soll erlauben, organspezifische Veränderungen selektiver zu erfassen. Ausgewählt wurde hierfür die Milz als intraabdominelles, parenchymatös aufgebautes Organ, welches Ultraschalluntersuchungen gut zugänglich ist. Wir stellten die Hypothese auf, dass

systemische Faktoren renale und lienale RI in ähnlichem Maß beeinflussen. Wenn diese Annahme korrekt ist, könnte eine Subtraktion des lienalen RI von dem renalen RI eine Elimination extrarenaler Komponenten ermöglichen und dieser neue renale Prognosemarker („difference of resistive indices in spleen and kidney“; DI-RISK) eine höhere Organspezifität versprechen. Diese Hypothese wurde durch Querschnittsuntersuchungen sowohl bei gesunden Probanden als auch bei chronisch nierenkranken Teilnehmern der CARE FOR HOME Studie unterstützt, in denen die DI-RISK unabhängig mit der Nierenfunktion assoziiert war, nicht jedoch mit Parametern extrarenaler Gefäßschädigungen⁹.

In unseren gegenwärtigen Analysen konnten wir zunächst bestätigen, dass die KFRE eine gute Diskrimination und Kalibrierung zur Vorhersage einer terminalen Niereninsuffizienz bei chronisch nierenkranken Patienten in den Stadien CKD G2 – G4 aufweist. Somit ist CARE FOR HOME die vierte Kohorte, die die KFRE bei europäischen CKD Patienten untersucht, nach der niederländischen MASTERPLAN Studie⁵⁴ und den schottischen GLOMMS-I und GLOMMS-II Studien⁵⁵. Allerdings rekrutierte CARE FOR HOME Patienten der Stadien CKD G2 – G4, während die KFRE Entwicklungs- und Validierungskohorten Patienten der Stadien CKD G3 – G5 einschlossen. Somit könnten die Ergebnisse von CARE FOR HOME auf eine breitere Anwendbarkeit der KFRE bereits in früheren Stadien der chronischen Nierenerkrankung hinweisen.

Als nächstes konnten wir unter den zwei duplexsonographischen Parametern, die in unserer Kohorte untersucht wurden, den RRI gegenüber der DI-RISK als nützlicheren Parameter zur Vorhersage des renalen Überlebens identifizieren. Während die DI-RISK das KFRE Modell nicht optimieren konnte, verbesserte die Integration des RRI das Modell statistisch signifikant und war gut kalibriert. Dennoch war die c-Statistik für dieses neue Modell ähnlich wie bei alleiniger Anwendung der KFRE. Auch die IDI zeigte keinen Unterschied, was darauf hinweist, dass die Hinzunahme des RRI zur KFRE keine verbesserte Diskrimination zwischen den CKD Patienten, die eine terminale Niereninsuffizienz erleiden, und den Patienten mit stabiler Nierenfunktion ermöglicht.

Abschließend konnten wir in unserer Validierungskohorte bestätigen, dass das neue Modell, welches den RRI in die KFRE integriert, die prognostische Stärke der KFRE nicht übertreffen kann.

Zusammengefasst konnte unsere Studie die Idee zurückweisen, dass die Integration duplexsonographischer Ultraschallparameter in etablierte Vorhersagemodelle zur Progression der CKD die prädiktive Vorhersagekraft verbessert.

Stärken unserer Studie sind zum einen die Größe der Entwicklungskohorte, da CARE FOR HOME mehr Studienteilnehmer als frühere Studien zur Analyse duplexsonographischer Parameter rekrutierte, und zum anderen die umfassende Erhebung der Follow-up Daten bei vordefinierten, jährlichen Patientenbesuchen in unserem Studienzentrum. Zum Studienende lagen für alle Patienten vollständige Informationen zu renalen Ereignissen vor.

Unsere Studie weist jedoch auch Limitationen auf. Erstens fokussierten wir unsere Analysen lediglich auf die Integration duplexsonographischer Parameter in das KFRE Modell 3. Wir untersuchten nicht die prognostische Bedeutung der Integration von duplexsonographischen Parametern in Johnson's equation, da diese im klinischen Alltag eher selten Anwendung findet, oder in andere KFRE Modelle, welche zum Teil aufwändigere Laborparameter wie Plasma-Bicarbonat erforderten, welches in CARE FOR HOME nicht bestimmt worden war.

Zweitens waren in unserer Validierungskohorte leider keine Originaldaten zur Albuminurie vorhanden, so dass wir die Proteinurie mit einem von Tangry *et al.* empfohlenen Algorithmus in die ACR umwandeln mussten¹⁰.

Als dritte Limitation beeinflussen hämodynamisch relevante Nierenarterienstenosen den RRI maßgeblich. Der Ausschluss von höhergradigen Nierenarterienstenosen ist daher essentiell, wenn der RRI als Prognoseparameter genutzt werden soll. Sowohl in unseren CKD Kohorten als auch im klinischen Alltag erfolgt der Ausschluss zumeist duplexsonographisch, nicht mittels invasiver Arteriographie. Trotz adäquater Sensitivität und Spezifität der Duplexsonographie zur Diagnose einer Nierenarterienstenose können wir nicht vollständig ausschließen, dass in einzelnen Fällen – insbesondere bei Vorliegen von akzessorischen Nierenarterien – Nierenarterienstenosen übersehen worden sind. Des Weiteren sind duplexsonographische Messungen untersucherabhängig. Innerhalb unserer CARE FOR HOME Studie führten vier Untersucher die Ultraschallmessungen durch; aufgrund des mehrjährigen Studiendesigns konnten keine standardisierten Auswertungen zu intra- oder interindividueller Untersucherabhängigkeit erfolgen.

Als vierten Punkt wurden die Teilnehmer der Studienkohorten regional aus dem Saarland und Rheinland-Pfalz rekrutiert, die Teilnehmer der Validierungskohorte aus Niedersachsen. Daher

lassen sich unsere Studienergebnisse nicht unkritisch auf nicht-europäische Patientenkohorten mit anderer ethnischer Zusammensetzung übertragen.

Zusammenfassend validierten wir zuerst das KFRE Modell 3 in zwei unabhängigen Kohorten von CKD Patienten. Anschließend konnten wir die Hypothese widerlegen, dass duplexsonographische Parameter die Prädiktion terminaler Niereninsuffizienz entscheidend verbessern könnten. Aus diesem Grund können wir eine routinemäßige Bestimmung duplexsonographischer Parameter bei CKD Patienten zur Vorhersage des Risikos einer terminalen Niereninsuffizienz nicht empfehlen.

4.2. Pulmonale Hypertonie in den CKD Stadien G2 – G4

Als zweites zentrales Ergebnis der Dissertationsarbeit konnten wir erkennen, dass im Vergleich zur Normalbevölkerung Patienten mit chronischer Nierenerkrankung eine deutlich erhöhte Prävalenz einer pulmonalen Hypertonie haben. In einer Studienkohorte von CARE FOR HOME Teilnehmern und von Teilnehmern der kalabrischen MAURO Studie wies ein Viertel aller CKD G2 – G4 Patienten echokardiographische Zeichen einer pulmonalarteriellen Druckerhöhung auf.

Weiterhin konnten wir aufzeigen, dass eine echokardiographische Diagnose der pulmonalen Hypertonie bei nicht-dialysepflichtigen CKD Patienten kardiovaskuläre Ereignisse unabhängig vorhersagt, ähnlich wie in der Normalbevölkerung^{25,26} und bei dialysepflichtigen Patienten³⁵.

Somit könnte die hohe Prävalenz der pulmonalen Hypertonie zur stark erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei CKD Patienten beitragen. Diese Daten erweitern die Beobachtungen, die bei Dialysepatienten in gering- bis mittelgradigen CKD Stadien bisher erhoben wurden³⁶.

In zwei großen Kohortenstudien – der Olmsted Country Studie⁵⁶ und der Armadale Echokardiographie Studie⁵⁷ – wurde in der Allgemeinbevölkerung eine Prävalenz der echokardiographisch ermittelten pulmonalen Hypertonie von 5 – 9 % berichtet. Die Mehrheit der betroffenen Patienten hatte hier eine begleitende linksventrikuläre Erkrankung mit daraus resultierender linksventrikulärer Dysfunktion.

Gegenüber diesen Kohorten in der Allgemeinbevölkerung weisen Patienten mit fortgeschrittener CKD in GFR Kategorie G5 vor oder nach Initiation der Dialyse eine massiv

erhöhte Prävalenz der pulmonalen Hypertonie auf, welche in verschiedenen Studien bei nicht-dialysepflichtigen Patienten 9 – 39 % und bei Dialysepatienten 19 – 67 % beträgt³⁵.

Somit liegt die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie bei nicht-dialysepflichtigen Patienten in unserer Untersuchung erwartungsgemäß zwischen der Allgemeinbevölkerung^{25,26} und Kohorten von Dialysepatienten³⁵. Diese Ergebnisse wurden in zwei externen Kohorten bestätigt^{36,58}: So wurde in der CRIC Studie⁵⁸ unter 2959 nicht-dialysepflichtigen CKD Patienten eine Prävalenz der pulmonalen Hypertonie von 21 % ermittelt und in einer rezenten Studie unter 101 chinesischen Patienten der CKD Stadien G1 – G3 eine Prävalenz der pulmonalen Hypertonie von 23,7 %³⁶ – beinahe identisch mit unseren Ergebnissen.

Somit ist anzunehmen, dass die Schwere der CKD eine pulmonalarterielle Druckerhöhung triggert oder verschlechtert. Viele Risikofaktoren könnten bei CKD zur pulmonalarteriellen Druckerhöhung beitragen: In unserer Studie war ein Zusammenhang mit zunehmendem Alter, erniedrigter GFR, erhöhtem linksatrialen Volumen, erniedrigtem Hämoglobin und Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und vorangegangenen kardiovaskulären Ereignissen zu beobachten.

Es ist weiterhin nachgewiesen, dass Parameter wie Schlafapnoe oder gesteigerte sympathische Aktivität primär an der Entstehung einer pulmonalen Hypertonie beteiligt sein können⁵⁹. Die Beziehung dieser Faktoren zu einer pulmonalarteriellen Druckerhöhung bei chronisch nierenkranken Patienten muss in spezifisch angelegten Studien noch untersucht werden.

Eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes war in der Olmsted Country Studie⁵⁶ mit einer Erhöhung des Pulsdruckes assoziiert, weshalb die Steifigkeit der Pulmonalarterie als Teil der Erklärung für erhöhte pulmonalarterielle Drücke in der Normalbevölkerung angesehen wurde. Obwohl erhöhte Steifigkeit der Aorta eines der Hauptmerkmale der CKD darstellt⁶⁰, konnten wir keinen Zusammenhang zwischen Pulsdruck und pulmonalarterieller Druckerhöhung feststellen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass dieser Zusammenhang in früheren CKD Stadien eine untergeordnete Rolle spielt.

In der Normalbevölkerung tragen vor allem primäre oder sekundäre linksventrikuläre Erkrankungen zur Entstehung einer pulmonalen Hypertonie bei⁵⁶, so leiden bis zu 60 % der Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion und bis zu 70 % der Patienten mit isolierter linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion an einer begleitenden pulmonalen Hypertonie⁶¹. In unserer Studie war ein erhöhter pulmonalarterieller Druck mit erhöhter linksventrikulärer Muskelmasse und erhöhtem linksatrialen Volumen assoziiert, letzteres

blieb auch nach Korrektur für potenzielle Störvariablen statistisch signifikant. Diese Ergebnisse stimmen mit vorherigen Studien zu pulmonaler Hypertonie bei Dialysepatienten überein^{37,62-64} und unterstützen die Hypothese, dass der pulmonalen Hypertonie in den meisten Fällen postkapilläre Ursachen und somit häufiger eine passive pulmonalvenöse Stauung als ein erhöhter pulmonalarterieller Widerstand zu Grunde liegen⁶⁵. Zum erhöhten linksatrialen Volumen bei chronisch nierenkranken Menschen tragen vor allem Volumenüberladung und linksventrikuläre diastolische Dysfunktion bei⁶⁶, welche direkt und indirekt über die linksatriale Dilatation den pulmonalvenösen Druck und konsekutiv den pulmonalarteriellen Druck zu erhöhen vermögen.

Als relevantestes Ergebnis dieser Studie stellte eine pulmonalarterielle Druckerhöhung einen starken Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar. Trotz Adjustierung für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren hatten CKD Patienten mit einem ePAP ≥ 35 mmHg ein 75 % höheres Risiko, den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt zu erlangen, als Patienten mit einem ePAP < 35 mmHg.

Zentrale Limitation unserer Studie war die Abschätzung des pulmonalarteriellen Druckes mittels Echokardiographie, welche nur eine Annäherung an den invasiv gemessenen Wert erlaubt. Dennoch ist die Echokardiographie eine akzeptierte Methode zur Untersuchung des pulmonalarteriellen Druckes in epidemiologischen Studien^{56,57}, und die Kriterien für eine Druckerhöhung in unserer Studie stimmen mit denen der größten Studien in der Normalbevölkerung überein^{56,57}. Obwohl ePAP Werte über 35 mmHg eine pulmonale Hypertonie nahelegen, empfehlen die Leitlinien eine direkte Messung des pulmonalen Druckes zur Diagnosestellung⁶⁷. Bis heute gibt es nach unserem Wissen nur eine einzige epidemiologische Studie bei nierenkranken Menschen, in der eine direkte Messung des pulmonalen Druckes erfolgte. Hierbei wurden 31 Hämodialysepatienten und 31 Patienten im CKD Stadium G5 vor Beginn der Dialyse untersucht⁶⁵. Die Gesamtprävalenz der PH war hier mit 81 % sehr hoch, was möglicherweise durch einen Selektionseffekt hervorgerufen wurde, da für die invasive Messung Patienten ausgewählt wurden, die an einer durch andere kardiopulmonale Erkrankungen nicht erklärbaren Dyspnoe litten.

Obwohl unsere aus zwei Kohorten zusammengeführte Datensammlung relativ groß war und auf standardisierten echokardiographischen Kriterien beruhte, kann die von uns ermittelte Prävalenz pulmonalarterieller Druckerhöhung nicht unkritisch auf die gesamte Population chronisch Nierenkranker übertragen werden. Weitere Studien in anderen ethnischen Gruppen werden benötigt, um die Prävalenz in frühen Stadien der CKD valide ermitteln zu können.

Zusammenfassend konnten wir eine hohe echokardiographische Prävalenz der pulmonalen Hypertonie bei nicht dialysepflichtigen CKD Patienten feststellen. Ein erhöhter pulmonalarterieller Druck war auch nach Korrektur für kardiovaskuläre Risikofaktoren, eGFR, vorangegangene kardiovaskuläre Ereignisse und echokardiographische Parameter für linkskardiale Erkrankungen ein ungünstiger kardiovaskulärer Prognosemarker. Unsere Ergebnisse sollten durch Studien bestätigt werden, in denen der echokardiographische Nachweis einer pulmonalen Hypertonie eine invasive Druckmessung indiziert. Sollte sich hierbei die hohe Prävalenz der pulmonalarteriellen Hypertonie bestätigen, müssen zukünftige Studien überprüfen, ob gezielte therapeutische Behandlungen zur Normalisierung des pulmonalen Druckes die kardiovaskuläre Prognose bei CKD Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbessern können.

4.3. Vergleich der Leistungsfähigkeit zweier Formeln zur GFR Abschätzung mittels Kreatinin und Cystatin C als Prädiktor bei älteren Menschen

Als weiteres Ergebnis konnten wir in der letzten der in dieser Promotionsarbeit zusammengefassten Arbeiten in einer Kohorte von über siebzugjährigen Menschen die prognostischen Implikationen einer Verwendung unterschiedlicher Formeln zur GFR Berechnung aufzeigen.

Diese Untersuchungen erfolgten vor dem Hintergrund, dass die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“; eGFR) ein zentraler kardiovaskulärer und renaler Prognosemarker sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch in Kohorten von CKD Patienten ist.

Die meisten Formeln zur eGFR Abschätzung wurden bei jüngeren Menschen entwickelt und validiert, weshalb postuliert wurde, dass ältere Menschen eine spezifische GFR Schätzformel benötigen²⁷. In der Folge wurden an über siebzugjährigen Menschen, die an der Berliner Initiative Studie (BIS) teilnahmen, die BIS1 und BIS2 Formeln entwickelt. Erwartungsgemäß zeigten beide Formeln in der BIS Kohorte eine höhere Genauigkeit und Präzision als etablierte Formeln. Allerdings erfolgte zunächst keine Überprüfung der BIS Formeln in einer Validierungskohorte, und es wurde nicht untersucht, ob diese Formeln auch eine verbesserte Vorhersage renaler und kardiovaskulärer Ereignisse als etablierte Formeln erlauben. Dieses erscheint jedoch bedeutsam, da gemäß KDIGO Leitlinien eine Abschätzung der GFR nicht nur eine genaue Annäherung an die gemessene glomeruläre Filtrationsrate erlaubt, sondern

auch prognostische Informationen über das Risiko von renalen und kardiovaskulären Ereignissen geben soll⁶.

Wir erkannten einerseits, dass die Anwendung der BIS2 Formel in der Allgemeinbevölkerung unverhältnismäßig viele ältere Menschen als chronisch nierenkrank bezeichnet. So wird durch Verwendung der BIS2 Formel anstelle der CKD-EPI_{creat-cys} Formel bei Patienten mit einer eGFR von mehr als ~ 40 ml/min/1,73 m² durch die BIS2 Formel systematisch niedriger geschätzt als durch die CKD-EPI_{creat-cys} Formel. Die Anwendung der BIS2 Formel konnte bei diesen Studienteilnehmern zudem häufiger zu einer Reklassifikation in eine fortgeschrittenere GFR Kategorie führen. Je höher die eGFR des Individuums war, desto ausgeprägter war dieser Unterschied. Der Ersatz der CKD-EPI_{creat-cys} Formel durch die BIS2 Formel würde damit den Prozentsatz der älteren Menschen, die in Einklang mit den KDIGO Kriterien eine erniedrigte GFR aufweisen (GFR < 60 ml/min/1,73 m² entsprechend den GFR Kategorien G3a bis G5) in der allgemeinbevölkerungsbasierten ESTHER Studie von 28 % auf 42 % heben. Damit würde die Prävalenzrate der CKD von 23,4 %, die in früheren Kohortenstudien in der älteren Bevölkerung in den USA ermittelt wurden, weit übertroffen werden^{68,69}.

Umgekehrt wird bei Patienten mit einer weit fortgeschrittenen CKD die GFR höher geschätzt als mit der CKD-EPI_{creat-cys} Gleichung, so dass eine Akkumulation von Patienten in GFR Kategorien G3a und G3b erfolgt. Diese Akkumulation in mittlere CKD Stadien erschwert eine Diskrimination von Patienten mit hohem renalen und kardiovaskulären Risiko von Patienten mit niedrigem Risiko.

Die BIS2 und die CKD-EPI_{creat-cys} Formel wurden auch in Querschnittsuntersuchungen zweier vorheriger Kohortenstudien verglichen. In einer Kohorte von 95 älteren Menschen mit einem Durchschnittsalter von 85 Jahren beobachteten Lopes *et al.* in Sao Paolo, Brasilien, eine stärkere Verzerrung („Bias“) mit ähnlicher Präzision durch die BIS2 Formel verglichen mit der CKD-EPI_{creat-cys} Formel⁴³. Alshaer *et al.* ermittelten unter 394 Europäern über 73 Jahren ebenso eine größere Verzerrung durch die BIS2 Formel als durch die CKD-EPI_{creat-cys} Formel, jedoch übertraf die BIS2 Formel in dieser Kohorte die Genauigkeit der CKD-EPI_{creat-cys} Formel⁴⁴. Allerdings evaluierte keine der vorherigen Studien den prognostischen Vorhersagewert der BIS2 Formel. In unserer Studie können wir aufzeigen, dass sich die BIS2 Formel der CKD-EPI_{creat-cys} Formel zur Prädiktion renaler und kardiovaskulärer Ereignisse als unterlegen erweist.

Unsere Daten stimmen mit den Ergebnissen der BELFRAIL Kohorte (Belgien) bei über achtzigjährigen Menschen aus der Allgemeinbevölkerung überein⁷⁰. Diese fanden heraus, dass die Nutzung der CKD-EPI_{creat-cys} Formel eine bessere Vorhersage des kombinierten Endpunktes Dialyse / renales Ersatzverfahren und Tod, sowie der Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse erbringt als die BIS2 Formel. Die Prävalenz der CKD betrug in der BELFRAIL Kohorte 46 % unter Nutzung der CKD-EPI_{creat-cys} Formel und erreichte 80 % bei Gebrauch der BIS2 Formel. Verglichen mit der BELFRAIL Studie schloss die ESTHER Studie eine größere Zahl an Patienten ein und beobachtete diese über einen längeren Zeitraum. Dennoch lassen sich die Untersuchungsergebnisse der über Achtzigjährigen, die in der BELFRAIL Studie rekrutiert wurden, auf die über Siebzigjährigen der ESTHER Studie übertragen. Dies ist von klinischer Relevanz, da die BIS2 Formel für Personen ab 70 Jahren eingeführt wurde und Menschen in der achten Lebensdekade (70 – 79 Jahre) denen in der neunten Lebensdekade (80 – 89 Jahre) in der Normalbevölkerung zahlenmäßig überlegen sind.

Auch in dieser Studie sind wir uns einiger Limitationen bewusst. Erstens untersuchten wir erneut nur Europäer, da die Teilnehmer der ESTHER Studie im Saarland eingeschlossen wurden. Zweitens startete der Einschluss für die ESTHER Studie 2000, bevor IDMS Standardisierungen für Kreatininmessungen und Standardisierungen gegen das Referenzmaterial ERM-DA471/IFCC für Cystatin C Messungen etabliert worden waren. Aufgrund der langen Aufbewahrungszeiten entschieden wir uns gegen ein erneutes, standardisiertes Messen von Kreatinin und Cystatin C aus gefrorenen Serumproben. Obwohl hier ein kleiner Verlust an Genauigkeit resultieren könnte, so wird dieser partiell durch die lange Nachbeobachtungszeit von fast einem Jahrzehnt ausgeglichen. Zudem betrifft die fehlende Standardisierung beide Formeln, da sowohl CKD-EPI_{creat-cys} als auch BIS2 aus standardisierten Messungen von Kreatinin und Cystatin C entwickelt wurden^{27,46}.

Zusammenfassend widersprechen die Ergebnisse unserer bevölkerungsbezogenen ESTHER Studie der Hypothese, dass die BIS2 basierte GFR Abschätzung der CKD-EPI_{creat-cys} basierten GFR Abschätzung zur Vorhersage renaler und kardiovaskulärer Ereignisse bei älteren Menschen überlegen sei. Diese prospektiven Ergebnisse ergänzen Querschnittsstudien anderer Gruppen, die keinen eindeutigen Benefit in Genauigkeit und Präzision einer BIS2-basierten Abschätzung der GFR gegenüber einer GFR Abschätzung mit etablierteren Gleichungen in der älteren Bevölkerung nachweisen können^{43,44}. Gleichzeitig zeigten wir auf, dass der Gebrauch der BIS2 Formel in einer Überdiagnostik der chronischen

Nierenerkrankung bei älteren Menschen resultierte, was psychische, therapeutische und gesundheitsökonomische Auswirkungen haben kann. Daher empfehlen wir, die CKD-EPI_{creat-cys} Formel bei älteren Menschen nicht durch die BIS2 Formel zu ersetzen.

Schlusswort

Abschließend konnten die in dieser kumulativen Promotionsschrift zusammengefassten Arbeiten – basierend auf der CARE FOR HOME Studie – die Nützlichkeit von Parametern bewerten, die eine Rolle in der individuellen Risikoabschätzung chronisch nierenkranker Menschen spielen. Wir erhoffen uns von diesen Ergebnissen ein verbessertes Verständnis der Prädiktion renaler und kardiovaskulärer Ereignisse bei chronisch nierenkranken Menschen, mit dem Ziel, präventive Maßnahmen zur Nephroprotektion und zur kardiovaskulären Protektion auf Hochrisiko-Patienten fokussieren zu können.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S16-23.
3. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 1998;11:239-45.
4. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012;380:807-14.
5. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015;385:1975-82.
6. KDIGO CWG. KDIGO 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
7. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:217-24.
8. Tangri N, Kitsios GD, Inker LA, et al. Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158:596-603.
9. Grun OS, Herath E, Weihrauch A, et al. Does the measurement of the difference of resistive indexes in spleen and kidney allow a selective assessment of chronic kidney injury? *Radiology* 2012;264:894-902.
10. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011;305:1553-9.
11. Rigatto C, Sood MM, Tangri N. Risk prediction in chronic kidney disease: pitfalls and caveats. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:612-8.
12. Cohen LM, Ruthazer R, Moss AH, Germain MJ. Predicting six-month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:72-9.
13. Heine GH, Reichart B, Ulrich C, Kohler H, Girndt M. Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:163-70.
14. Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002;39:699-703.

15. Parolini C, Noce A, Staffolani E, Giarrizzo GF, Costanzi S, Splendiani G. Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology* 2009;252:888-96.
16. Sugiyura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4-year follow-up. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:114-20.
17. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
18. Bige N, Levy PP, Callard P, et al. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2012;13:139.
19. Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis* 2005;46:603-9.
20. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, et al. Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Diabetes* 2006;55:234-9.
21. Okura T, Kurata M, Irita J, et al. Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension. *J Nephrol* 2010;23:175-80.
22. Granata A, Fiorini F, Andrulli S, et al. Doppler ultrasound and renal artery stenosis: An overview. *J Ultrasound* 2009;12:133-43.
23. Paoletti E. Left ventricular hypertrophy and progression of chronic kidney disease. *J Nephrol* 2012;25:847-50.
24. Stringham R, Shah NR. Pulmonary arterial hypertension: an update on diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010;82:370-7.
25. Hyduk A, Croft JB, Ayala C, Zheng K, Zheng ZJ, Mensah GA. Pulmonary hypertension surveillance--United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ* 2005;54:1-28.
26. George MG, Schieb LJ, Ayala C, Talwalkar A, Levant S. Pulmonary hypertension surveillance: United States, 2001 to 2010. *Chest* 2014;146:476-95.
27. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012;157:471-81.
28. Johnson ES, Thorp ML, Platt RW, Smith DH. Predicting the risk of dialysis and transplant among patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2008;52:653-60.

29. Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, Ladefoged SD, Mehlsen J, Jensen HA. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1376-80.
30. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2780-5.
31. Seiler S, Rogacev KS, Roth HJ, et al. Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2-4. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1049-58.
32. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-72; discussion 207-12.
33. Pepe MS, Feng Z, Huang Y, et al. Integrating the predictiveness of a marker with its performance as a classifier. *Am J Epidemiol* 2008;167:362-8.
34. Pickering JW, Endre ZH. New metrics for assessing diagnostic potential of candidate biomarkers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1355-64.
35. Bolignano D, Rastelli S, Agarwal R, et al. Pulmonary hypertension in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013;61:612-22.
36. Yang QM, Bao XR. Pulmonary hypertension in patients with stage 1-3 chronic kidney disease. *Genet Mol Res* 2014;13:5695-703.
37. Abdelwhab S, Elshinnawy S. Pulmonary hypertension in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 2008;28:990-7.
38. Havlucu Y, Kursat S, Ekmekci C, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. *Respiration* 2007;74:503-10.
39. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
40. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
41. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.

42. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657-62.
43. Lopes MB, Araujo LQ, Passos MT, et al. Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians. *BMC Nephrol* 2013;14:265.
44. Alshaer IM, Kilbride HS, Stevens PE, et al. External validation of the Berlin equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2014;63:862-5.
45. Rogacev KS, Pickering JW, Seiler S, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation incorporating both cystatin C and creatinine best predicts individual risk: a cohort study in 444 patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:348-55.
46. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20-9.
47. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 2003;349:115-24.
48. Pape L, Offner G, Ehrich JH. Renal arterial resistance index. *N Engl J Med* 2003;349:1573-4; author reply -4.
49. O'Neill WC. Renal resistive index: a case of mistaken identity. *Hypertension* 2014;64:915-7.
50. Schwenger V, Keller T, Hofmann N, et al. Color Doppler indices of renal allografts depend on vascular stiffness of the transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:2721-4.
51. Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 1999;211:411-7.
52. Claudon M, Barnewolt CE, Taylor GA, Dunning PS, Gobet R, Badawy AB. Renal blood flow in pigs: changes depicted with contrast-enhanced harmonic US imaging during acute urinary obstruction. *Radiology* 1999;212:725-31.
53. Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology* 1999;213:258-64.
54. Peeters MJ, van Zuilen AD, van den Brand JA, et al. Validation of the kidney failure risk equation in European CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1773-9.

55. Marks A, Fluck N, Prescott GJ, et al. Looking to the future: predicting renal replacement outcomes in a large community cohort with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:1507-17.
56. Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009;119:2663-70.
57. Strange G, Playford D, Stewart S, et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart* 2012;98:1805-11.
58. Navaneethan SD, Roy J, Tao K, et al. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Pulmonary Hypertension in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016. (*in press*)
59. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54.
60. Taal MW. Arterial stiffness in chronic kidney disease: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:169-73.
61. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-8.
62. Li Z, Liu S, Liang X, et al. Pulmonary hypertension as an independent predictor of cardiovascular mortality and events in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2014;46:141-9.
63. Unal A, Sipahioglu M, Oguz F, et al. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: prevalence and risk factors. *Perit Dial Int* 2009;29:191-8.
64. Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3908-14.
65. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. *PLoS One* 2012;7:e35310.
66. Paoletti E, Zoccali C. A look at the upper heart chamber: the left atrium in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1847-53.
67. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.

68. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003;63:1121-9.
69. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:117.
70. Van Pottelbergh G, Vaes B, Adriaensen W, et al. The glomerular filtration rate estimated by new and old equations as a predictor of important outcomes in elderly patients. *BMC Med* 2014;12:27.

6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotensin converting enzyme
ACR	Albumin-Kreatinin-Ratio
AT-1	Angiotensin-1
BIS	Berliner Initiative Studie
BMI	Körpermassenindex („body mass index“)
BSA	Körperoberfläche („body surface area“)
CARE FOR HOME	Cardiovascular and renal outcome in CKD G2 – G4 patients – The forth Homburg evaluation
CKD	chronische Nierenerkrankung („chronic kidney disease“)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration
CV	kardiovaskulär
DI-RISK	Differenz der Widerstandsindizes in Niere und Milz („difference of resistive indices in spleen and kidney“)
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“)
ePAP	geschätzter pulmonalarterieller Druck („estimated pulmonary artery pressure“)
ESRD	terminales Nierenversagen („end-stage renal disease“)
ESTHER	Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung
HF	Herzfrequenz
HR	Hazard Ratio
IDI	Integrated Discrimination Improvement
IMT	Intima-Media-Dicke („intima-media thickness“)
IP	integrierte Spezifität
IQR	Interquartilsabstand („interquartile range“)
IS	integrierte Sensitivität
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KFRE	Kidney Failure Risk Equation
KI	Konfidenzintervall
LAD	linksatrialer Durchmesser
LAV	linksatriales Volumen

LAVI	linksatrialer Volumenindex
Ln	natürlicher Logarithmus
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	linksventrikuläre Masse
LVMI	linksventrikulärer Massenindex
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NP	Nephropathie
NRI	Net Reclassification Improvement
OR	Odds Ratio
PH	pulmonale Hypertonie
RAP	rechtsatrialer Druck („right atrial pressure“)
RR diast	diastolischer Blutdruck
RR mittel	mittlerer Blutdruck
RR sys	systolischer Blutdruck
RRI	renaler Widerstandsindex („renal resistive index“)
SRI	lienaler Widerstandsindex („splenic resistive index“)
TIA	transitorische ischämische Attacke
V max	maximale Geschwindigkeit

7. PUBLIKATIONEN

Die zentralen Ergebnisse dieser Promotionsarbeit wurden von der Verfasserin der vorgelegten Dissertationsschrift in den Zeitschriften *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* und *Kidney International* publiziert:

- Lennartz CS* / Pickering JW*, Seiler-Mussler S, Bauer L, Untersteller K, Emrich IE, Zawada AM, Radermacher J, Tangri N, Fliser D, Heine GH:
External validation of the Kidney Failure Risk Equation and re-calibration with addition of ultrasound parameters. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016 (in press)
- Bolignano D* / Lennartz S*, Leonardis D, D'Arrigo G, Tripepi R, Emrich IE, Mallamaci F, Fliser D, Heine G, Zoccali C:
High estimated pulmonary artery systolic pressure predicts adverse cardiovascular outcomes in stage 2–4 chronic kidney disease. *Kidney Int*, 88: 130-136, 2015

* = geteilte Erstautorenschaft

Weitere Publikationen wurden unter Co-Autorenschaft der Verfasserin der vorgelegten Dissertationsschrift in den Zeitschriften *American Journal of Kidney Diseases* und *PloS One* veröffentlicht:

- Emrich IE, Pickering JW, Schottker B, Lennartz CS, Rogacev KS, Brenner H, Rothenbacher D, Holleczek B, Saum KU, Fliser D, Heine GH:
Comparison of the performance of 2 GFR estimating equations using creatinine and cystatin C to predict adverse outcomes in elderly individuals. *Am J Kidney Dis*, 65: 636-638, 2015
- Rogacev KS, Heine GH, Silbernagel G, Kleber ME, Seiler S, Emrich I, Lennartz S, Werner C, Zawada AM, Fliser D, Böhm M, März W, Scharnagl H, Laufs U:
PCSK9 plasma concentrations are independent of GFR and do not predict cardiovascular events in patients with decreased GFR. *PloS One*, 11: e0146920, 2016

8. PRÄSENTATIONEN (KONGRESSVORSTELLUNGEN)

Ergebnisse dieser Promotionsarbeit wurden von der Verfasserin der Dissertationsschrift auf folgenden Kongressen präsentiert:

- 58. Jahreskongress der Saarland-Pfälzischen Internisten Gesellschaft e.V. (SPIG)
Neustadt an der Weinstraße, 06. – 08. März 2014
Posterpräsentation: „DI-RISK versus RRI als Prädiktoren für das Voranschreiten der chronischen Nierenerkrankung“
- 120. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
Wiesbaden, 26. – 29. April 2014
Posterpräsentation: „Führt der Vergleich renaler und lienaler Widerstandindices zu einer zuverlässigeren Aussage über die Progression der chronischen Nierenerkrankung als die alleinige Bestimmung des RRI?“
- 6. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) Berlin, 06. – 09. September 2014
Posterpräsentation: „Vergleich sonographischer Parameter zur Beurteilung der Progression der chronischen Nierenerkrankung: RRI vs DI-RISK“
- 59. Jahreskongress der Saarland-Pfälzischen Internisten Gesellschaft e.V. (SPIG)
Neustadt an der Weinstraße, 05. – 07. März 2015
Posterpräsentation: „Bewertung der Ultraschallparameter RRI und DI-RISK zur Beurteilung der Progression der chronischen Nierenerkrankung“
- 121. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
Mannheim, 18. – 21. April 2015
Freier Vortrag: „Pulmonale Hypertonie in den CKD Stadien G2 – G4“

9. DANKSAGUNG

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Gunnar Heine für die herausragend gute Betreuung und Hilfsbereitschaft, sein Engagement bei jedem Baustein dieser Promotion von der Einarbeitung bis zu den Korrekturen, die ansteckende Begeisterung für sein Fachgebiet und seine unerschütterlich gute Laune.

Dem Chefarzt unserer Klinik, Prof. Dr. Danilo Fliser, danke ich für die Möglichkeit, meine Promotion und damit verbunden eine sehr schöne und lehrreiche Zeit in der Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums des Saarlandes absolvieren zu dürfen.

Für die freundschaftliche Aufnahme, Unterstützung und Zusammenarbeit ab dem ersten Tag möchte ich Marie Blinn, Martina Wagner und allen anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe 1 – Kardiovaskuläre Komplikationen bei chronischer Nierenerkrankung – sowie der Nephrologischen Ambulanz des Universitätsklinikums danken.

John Pickering danke ich für seine fachlichen Ratschläge, sein großes Engagement und seine unermüdliche Bereitschaft, uns die Statistik näher zu bringen.

Des Weiteren möchte ich Dr. Davide Bolignano, Prof. Dr. Jörg Radermacher, Dr. Insa Emrich und allen anderen Co-Autoren der in dieser Promotionsschrift veröffentlichten Publikationen für die motivierte und erfolgreiche Zusammenarbeit danken.

Meiner Familie, Dr. Jane Mündel, Josephine Kastner und Adrian Sowka danke ich für die uneingeschränkte Unterstützung, ihr offenes Ohr und ihre Begleitung während des gesamten Studiums.

10. ORIGINALPUBLIKATIONEN

IM FOLGENDEN SIND ALLE IN DER DISSERTATIONSSCHRIFT DISKUTIERTEN
ORIGINALPUBLIKATIONEN AUFGEFÜHRT

External validation of the Kidney Failure Risk Equation and re-calibration with addition of ultrasound parameters

Claudia S. Lennartz / John W. Pickering, Sarah Seiler, Lucie Bauer, Kathrin Untersteller, Insa E. Emrich, Adam M. Zawada, Jörg Radermacher, Navdeep Tangri, Danilo Fliser, Gunnar H. Heine

As author of the manuscript “External validation of the Kidney Failure Risk Equation and re-calibration with addition of ultrasound parameters”, I hereby confirm the following contribution to the manuscript:

Research idea and study design: Jörg Radermacher / Gunnar H. Heine

Data acquisition: Claudia S. Lennartz / Sarah Seiler / Lucie Bauer /
Kathrin Untersteller / Insa E. Emrich / Jörg Radermacher

Data analysis / interpretation: Claudia S. Lennartz / John W. Pickering / Jörg
Radermacher / Adam Zawada / Navdeep Tangri / Gunnar
H. Heine

Statistical analysis: Claudia S. Lennartz / John W. Pickering / Gunnar H.
Heine

Supervision / mentorship: Danilo Fliser

***DIESES DOKUMENT WURDE VON ALLEN AUTOREN GELESEN UND
UNTERSCHRIEBEN***

(Name)

(Signature)

(Place and Date)

External Validation of the Kidney Failure Risk Equation and Re-Calibration with Addition of Ultrasound Parameters

Claudia S. Lennartz,* John William Pickering,^{†‡} Sarah Seiler-Mußler,* Lucie Bauer,* Kathrin Untersteller,* Insa E. Emrich,* Adam M. Zawada,* Jörg Radermacher,[§] Navdeep Tangri,^{||} Danilo Fliser,* and Gunnar H. Heine*

Abstract

Background and objectives Progression of CKD toward ESRD is heterogeneous. The Kidney Failure Risk Equation (KFRE) was developed to identify CKD patients at high risk of ESRD. We aimed to externally validate KFRE and to test whether the addition of predefined Duplex ultrasound markers – renal resistive index (RRI) or difference of resistive indices in spleen and kidney (DI-RISK) – improved ESRD prediction.

Design, setting, participants, & measurements The prospective Cardiovascular and Renal Outcome in CKD 2–4 Patients—The Fourth Homburg evaluation (CARE FOR HOME) study recruits CKD stage G2–G4 patients referred to a tertiary referral center for nephrologic care. Four hundred three CARE FOR HOME participants enrolled between 2008 and 2012 had available RRI measurements at study inclusion; they were subsequently followed for a mean of 4.4 ± 1.6 years. This subcohort was used to validate KFRE and to assess the added value of the ultrasound markers (new models KFRE+RRI and KFRE+DI-RISK). Model performance was assessed by log-likelihood ratio test, c-statistic, integrated discrimination improvement metrics (for study participants without subsequent ESRD [$IDI_{No\ ESRD}$] and for patients with ESRD [IDI_{ESRD}]), and calibration plots. If either new model improved on KFRE, we determined to validate it in an independent cohort of 162 CKD patients.

Results KFRE predicted ESRD in CARE FOR HOME participants with a c-statistic of 0.91 (95% confidence interval, 0.83 to 0.99). Adding RRI improved the KFRE model ($P < 0.001$), and the KFRE+RRI model was well calibrated; however, the c-statistic (0.91 [0.83–1.00]) was similar, and overall sensitivity ($IDI_{No\ ESRD} = 0.05$ [0.00–0.10]) or overall specificity ($IDI_{ESRD} = 0.00$ [0.00–0.01]) did not improve. Adding DI-RISK did not improve the KFRE model. In the external validation cohort, we confirmed that the KFRE+RRI model did not outperform KFRE.

Conclusions Routine Duplex examinations among CKD patients did not improve risk prediction for progression to ESRD beyond a validated equation.

Clin J Am Soc Nephrol 11: ●●●–●●●, 2016. doi: 10.2215/CJN.08110715

Introduction

CKD is a major public health issue because of its high prevalence, adverse outcomes, and high cost (1,2). Of note, the majority of CKD patients have mild to moderate disease, and only a few patients ultimately require renal replacement therapy (3). Moreover, interindividual progression of CKD is very heterogeneous. Whereas some patients with mild to moderate CKD suffer a rapid decline in GFR with an early need for renal replacement therapy, others have stable kidney function for years (4). Recent KDIGO guidelines advocated the identification of CKD patients at higher risk of rapid progression, who may benefit from intensive preventive or therapeutic strategies (4).

Various models to predict CKD progression have been published (5,6); however, systemic review articles identified only two models with acceptable clinical utility and usability; namely, one from Johnson

et al. and the Kidney Failure Risk Equation (KFRE) (7,8). Nevertheless, many physicians consider the accuracy and precision of current models for predicting CKD progression to be limited, which substantially hinders their integration into daily clinical routine.

Against this background, it has repeatedly been suggested that Duplex markers – particularly the renal resistive index (RRI) – may predict CKD progression (9–11). However, although elevated RRI predicted adverse renal outcome in several cohort studies (10–18), these were mostly small-sized, and RRI was not compared against established models for CKD progression. Moreover, there is concern that RRI may not provide organ-specific information on structural or functional abnormalities within the kidneys, but rather reflects systemic vascular disease. It has been postulated that calculating the difference of resistive indices in spleen and kidney (DI-RISK)

*Department of Nephrology and Hypertension, Internal Medicine IV, Nephrology and Hypertension, Saarland University Medical Center and Saarland University Faculty of Medicine, Homburg, Germany; [†]Department of Medicine, University of Otago Christchurch, Christchurch, New Zealand; [‡]Emergency Department, Christchurch Hospital, Christchurch, New Zealand; [§]Department of Nephrology and Hypertension, Johannes Wesling Klinikum, Minden, Germany; and ^{||}Department of Medicine and Department of Community Health Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada

Correspondence to:

Prof. Gunnar H. Heine, Saarland University Medical Center, Internal Medicine IV, Nephrology and Hypertension, Kirrberger Strasse, D-66421 Homburg, Saarland, Germany. Email: gunnar.heine@uks.eu

may provide more specific information on renal damage; however, prospective data on the predictive value of DI-RISK are completely missing.

In the present study, we aimed to (1) externally validate KFRE to predict development of ESRD, (2) analyze whether addition of either RRI or DI-RISK improved the prediction of ESRD and, if either Duplex ultrasound marker did improve risk prediction, to (3) validate the new model in an external data set.

Materials and Methods

Data Sources

Two cohorts were used: (1) The Cardiovascular and Renal Outcome in CKD 2-4 Patients—The Fourth Homburg evaluation (CARE FOR HOME) study recruited patients who visited the outpatient department of Saarland University Medical Center between September 2008 and November 2012 with CKD (GFR categories 2–4) (4,19,20). Excluded were pregnant women, allograft recipients, patients aged <18 years, and those who were HIV-positive, with clinically apparent infections, active malignancy and/or acute kidney injury (2). The Hannover cohort comprised CKD patients attending the outpatient department of Hannover Medical School between June 1995 and September 1999 who had at least one of the following characteristics: creatinine clearance of <75% of their normal value for age and sex, a proteinuria of 150 mg/d or more and/or hypertension, or other established CKD. In all patients, renal artery stenosis was excluded by color Doppler ultrasound.

Informed consent was obtained from all patients. Both studies adhered to the Declaration of Helsinki, and were approved by ethics committees in Saarbrücken and Hannover, Germany.

Outcome

The primary outcome was ESRD, defined as a hemodialysis session, insertion of a peritoneal dialysis catheter, or renal transplantation, whichever occurred first. In both cohorts, patients were invited for regular follow-up examination (annually for CARE FOR HOME; at months 3, 6,

and 12, and then annually for Hannover). Physicians blinded to the results of the Duplex ultrasound measurements treated the patients.

Predictors

CARE FOR HOME was used to validate the KFRE four-variable model (referred to as model 3 in the original publication and in the following) (8), which was comprised of age (per 10 years), eGFR (per 5 ml/min per 1.73 m², according to the MDRD formula), sex, and urine albumin-to-creatinine ratio (ACR). eGFR and ACR were assessed as reported earlier (21). The KFRE prediction model formula with hazard ratios is:

$$\begin{aligned} \text{KFRE index} = & (\text{eGFR}/5) * \ln(0.57) + (\text{Age}/10) * \ln(0.80) \\ & + \text{Sex} [= 1 \text{ if Male, } 0 \text{ if Female}] * \ln(1.26) \\ & + \ln(\text{ACR}) * \ln(1.60) \end{aligned} \quad (1)$$

where ln is the natural log function.

A detailed description of ultrasound studies applied in both cohorts has been published previously (12,19). Briefly, in CARE FOR HOME, ultrasound was performed with a Sequoia C512 unit (Acuson, Thousand Oaks, CA), using a vector probe (model 4V1; 1–4 MHz, Acuson) by trained sonographers who were supervised by a single nephrologist with long-term experience in ultrasound studies. RRI was the mean of the measurements in three interlobar arteries along the border of the medullar pyramids in the upper, middle, and lower pole of each kidney. In the spleen, Doppler spectra were obtained from the segmental branches of the splenic artery at the entry into the parenchyma to reach comparable conditions.

Resistive indices were calculated as follows:

$$\text{RI} = (1 - [\text{Maximum end-diastolic velocity} / \text{Maximum systolic velocity}]) * 100 \quad (2)$$

The difference of resistive indices in spleen and kidney was calculated as follows:

Variable	All Patients	Development Cohort (CARE FOR HOME; n=403)	Validation Cohort (n=162)	P Value
Age (years)	60.3±15.3	64.6±12.6	49.8±16.4	<0.001
Body weight (kg)	83.3±17.6	86.4±17.5	75.7±15.3	<0.001
Body height (cm)	169.4±9.4	168.9±9.5	170.6±9.3	0.06
Gender (female)	235 (41.6%)	168 (41.7%)	67 (41.4%)	>0.99
Albuminuria (mg/g creatinine)	44 (15; 204)	32 (7; 194)	57 (32; 318)	0.61
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	55.7±32.7	45.8±16.0	80.2±47.6	<0.001
BMI (kg/m ²)	29.0±5.6	30.2±5.5	26.0±4.5	<0.001
Systolic BP (mmHg)	157±25	154±23	164±26	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	90±14	87±12	97±15	<0.001
Creatinine (mg/dl)	1.6±0.9	1.6±0.6	1.7±1.4	0.42
RRI	72±9	74±9	68±10	<0.001

Depicted are mean±SD, or counts (percentages), as appropriate. Because of skewed distribution, albuminuria is given as median (interquartile range). Conversion factors for units: serum creatinine in mg/dl to mol/L, ×88.4. Information on CARE FOR HOME is based upon those 403 patients who had baseline renal Duplex ultrasound examinations. BMI, body mass index; RRI, renal resistive index.

$$\text{DI-RISK} = \text{mean renal RI} - \text{mean splenic RI} \quad (3)$$

We did not measure RRI and DI-RISK in patients with atrial fibrillation, with bilateral or solitary kidney renal artery stenosis, or with bilateral hydronephrosis of grade II or higher. Furthermore, DI-RISK was not measured in patients with splenectomy, with ultrasound signs of portal hypertension (splenomegaly and/ or dilatation of the portal vein), or with hemodynamically relevant stenosis of the celiac trunk (peak systolic velocity ≥ 2.0 m/s).

In the Hannover external validation cohort, baseline proteinuria had been assessed as 24-hour urinary protein excretion, which was converted to ACR using the same methodology as the KFRE developers (8). Ultrasound studies were performed with an Ultramark 9 High Definition Imaging ultrasound machine (Advanced Technology Laboratories, Bothell, WA), using either a C 2–4 MHz curved array or a P 2–3 sector multifrequency transducer with a 2.5 MHz pulsed Doppler frequency. RRI was measured in segmental arteries from the upper, middle, and

lower pole of each kidney, and mean RRI was calculated as the average of four to six measurements, using the same equation as in the development cohort.

Statistical Methods

Data are presented as mean \pm SD (for parameters with skewed distribution, median [interquartile ranges]), or as numbers (percentage), as appropriate, and compared with the *t* test for independent samples, or with the Fisher exact test. For regression analysis, patients were censored at death.

In CARE FOR HOME, the only missing data were ultrasound measurements, and these were not at random. Therefore, we did not impute missing data. In the Hannover data set the only missing data were four (2.5%) ACR. We created five data sets using multiple imputations based on chained equations to these predict missing values based on the values of all other predictors. We used the mean of the imputed values in the final analysis. All metrics are presented with 95% confidence interval (95% CI) unless otherwise indicated.

Table 2. Development of the new models

Statistic	Baseline Model (KFRE)	New Model 1 (KFRE+RRI)	New Model 2 (KFRE+DI-RISK)	Validation cohort (KFRE+RRI)
Number of patients	403	403	370	162
Number with ESRD	52	52	49	23
Beta coefficients				
KFRE index ^a	0.827 (0.659–0.995)	0.861 (0.676–1.05)	0.832 (0.654–1.01)	0.811 (0.446–1.18)
RRI per 5 units		0.332 (0.149–0.515)		0.198 (–0.113–0.510)
DI-RISK per 5 units			0.223 (–0.027–0.473)	
Hazard ratios				
KFRE index ^a	2.29 (1.93–2.71)	2.37 (1.97–2.84)	2.30 (1.92–2.74)	2.25 (1.56–3.24)
RRI per 5 units		1.39 (1.16–1.67)		1.22 (0.89–1.67)
DI-RISK per 5 units			1.25 (0.97–1.60)	
R ²	0.29 (37.7%)	0.31 (40.7%)	0.29 (38.4%)	0.43 (57.3%)
c-statistic	0.91 (0.83–0.99)	0.91 (0.83–1.00)	0.92 (0.83–1.00)	0.95 (0.83–1.00)
Assessment censored at 3 years				
Number with ≥ 3 years follow up	371	371		
Number with ESRD within 3 years	29	29		
c-statistic (AUC)	0.91 (0.87–0.95)	0.92 (0.89–0.96)		
Integrated Sensitivity	0.31 (0.24–0.38)	0.36 (0.27–0.45)		
Integrated 1-Specificity	0.06 (0.05–0.07)	0.06 (0.04–0.07)		
IDI _{No ESRD}		0.05 (0.00–0.10)		
IDI _{ESRD}		0.00 (0.00–0.01)		

KFRE, Kidney Failure Risk Equation; RRI, renal resistive index; DI-RISK, difference of resistive indices in spleen and kidney; AUC, area under the curve; IDI_{No ESRD}, integrated discrimination improvement metrics for patients without subsequent ESRD; IDI_{ESRD}, integrated discrimination improvement metrics for patients with subsequent ESRD. c-statistic is Harrel's c-statistic. R² is presented as a proportion and percentage of the maximum possible R².

^aKFRE index from Equation 1.

Validation of KFRE. Using all available data, we assessed the performance of KFRE on the CARE FOR HOME cohort by measures of discrimination, namely the c-statistic and R^2 (Cox & Snell) (22), and by assessment of calibration by graphical means. The c-statistic is a measure of discrimination, where 1 indicates perfect discrimination between those who do and do not have the event, and 0.5 indicates the test is no better than a coin toss. R^2 is a measure of the proportion of variation explained and is given as a raw number and a proportion of the maximum R^2 for the cohort being examined.

Calibration necessarily requires censoring the data at a specific period, we chose 3 years, and we assessed calibration by plotting predicted versus actual risk for the risk of ESRD 3 years following recruitment.

Development of KFRE + Ultrasound Measurement (New Models). We used Cox regression models to combine the KFRE index with the RRI and DI-RISK (separately) to create two new models. We assessed the incremental prognostic values of RRI and DI-RISK when added to the KFRE index by the log likelihood ratio test. We determined *a priori* to internally and externally validate any new model where the log likelihood ratio test statistic was <0.05 . As for calibration, we predicted events within 3 years and quantified the added value of the ultrasound measurement by the difference in c-statistic and the integrated discrimination improvement metrics for patients without subsequent ESRD ($IDI_{No\ ESRD}$) and for patients with subsequent ESRD (IDI_{ESRD}) (23). We visualized the difference in 3-year model performance with a risk assessment plot and assessed model performance by the integrated sensitivity (IS), integrated 1-specificity (IP) along with the c-statistic (24,25).

Internal Validation of the New Models. We internally validated the new models with bootstrapping (500 samples with replacement) to estimate the c-statistic adjusted for optimism.

External Validation of the New Models. We assessed the predictive performance of the new models on the Hannover cohort using the same measures as described.

Results

Of the 444 patients within the CARE FOR HOME data set, 9.2% ($n=41$) had no RRI measurements, and 16.7% ($n=74$) had no DI-RISK measurements, mainly because they fulfilled exclusion criteria for ultrasound studies. Validation of KFRE and development of the ultrasound model with RRI was performed on the 403 (KFRE+RRI) patients with RRI measures and development of the ultrasound model with DI-RISK on 370 (KFRE+DI-RISK) patients. There were 162 patients in the Hannover validation cohort.

The CARE FOR HOME and Hannover cohorts differed in several key baseline aspects, namely age, body weight, eGFR, BMI, BP, and RRI (Table 1).

Patients in CARE FOR HOME RRI cohort were followed for a mean of 4.4 ± 1.6 years. Among those participants who had baseline RRI measurements, 52 patients experienced ESRD. As expected, patients who progressed toward ESRD were more likely to have prevalent diabetes mellitus, to be male, to have more advanced CKD at baseline, and higher systolic BP. Moreover, they had higher RRI than patients who did not progress toward ESRD (Supplemental

Table 1). There were 371 patients with follow-up of >3 years, 29 of whom developed ESRD within 3 years.

There were 162 patients in the validation cohort, 23 of whom experienced ESRD during a follow-up period of 2.8 ± 1.4 years. Again, patients who progressed toward ESRD had more severe CKD, higher BP, and higher RRI at baseline (Supplemental Table 2).

Validation of KFRE

KFRE was predictive of ESRD in the CARE FOR HOME cohort with a c-statistic of 0.91 (0.83–1.00) (Table 2). For predicting 3-year events it was well calibrated (Figure 1, A).

Model Development

The likelihood ratio test indicated that addition of RRI to KFRE improved the fit of the data to the observed outcomes ($P < 0.001$). The hazard ratio for the KFRE variable did not substantially change in the new model. The hazard ratio for RRI per five units was 1.39 (1.16–1.67). More of the model's variance is explained by the addition of RRI, reflected by a greater R^2 . However, the addition of RRI did

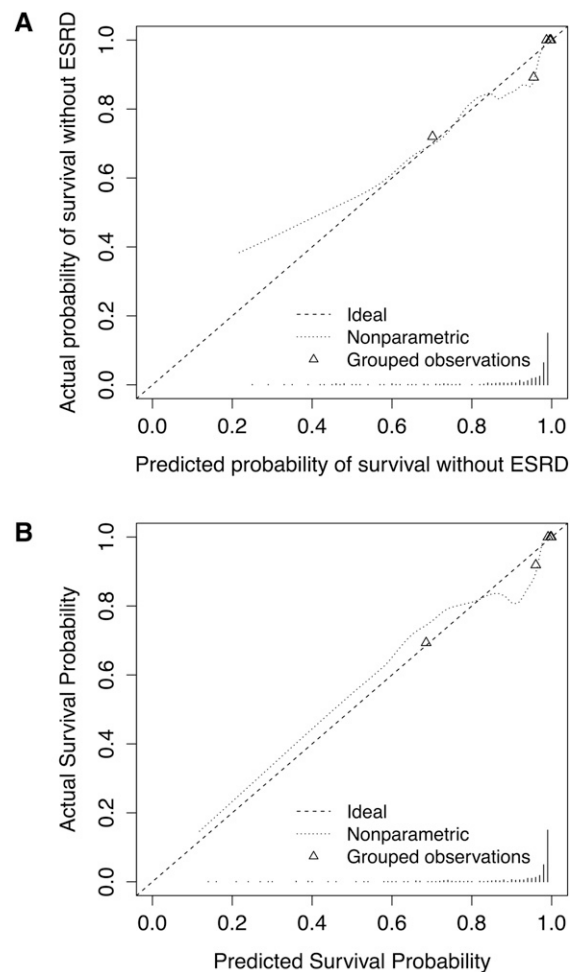


Figure 1. | Calibration curves for ESRD at 3-years. (A) The Kidney Failure Risk Equation (KFRE) and (B) The Kidney Failure Risk Equation plus renal resistive index (KFRE+RRI). Dotted lines represent the calibration curve. Triangles represent the quintile mean values.

not appear to improve discrimination: the c-statistic of the KFRE+RRI was 0.91 (0.83–1.00), similar to that of the KFRE model.

The addition of DI-RISK did not improve the performance of the KFRE model ($P=0.09$). There were no differences in the c-statistics between the new model and the KFRE model (Table 2). The confidence intervals for the hazard ratio DI-RISK straddled 1 (Table 2). For these reasons, no further investigation of KFRE+DI-RISK was performed and all further reference to the new model is to KFRE+RRI.

New Model Performance at 3 Years

The performance of the new model (KFRE+RRI) was assessed at 3 years. The c-statistic was good (0.92 [0.89–0.96]); (Table 2). Figure 2 illustrates that the models had much better overall specificity (IP for the new model of 0.06; ideally zero) than sensitivity (IS for the new model of 0.36; ideally one). The new model did not improve overall sensitivity ($IDI_{No\ ESRD}=0.05$ [95% CI, 0.00 to 0.10]) or overall specificity ($IDI_{ESRD}=0.00$ [95% CI, 0.00 to 0.01]). There was no difference in c-statistic between the models ($P=0.18$). The risk assessment plot showed that the only improvement in risk assessment was for those already at >0.4 probability of ESRD within 3 years, for whom there was a small increase in predicted risk of the event (Figure 2). The equation to calculate individual 3-year risk is available in the Supplemental Material.

The new model was well calibrated (Figure 1, B).

Internal Validation. Internal validation of the new model showed minimal adjustment, the optimum adjusted c-statistic was 0.91 and R^2 was 0.41 (53%).

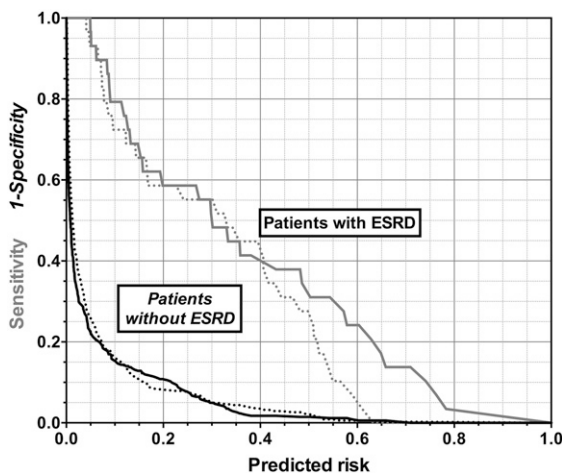


Figure 2. | Risk assessment plot illustrating added value of renal resistive index (RRI). Plotted is the calculated risk of ESRD against sensitivity (gray lines) and 1-specificity (black lines). The dotted lines are for the baseline model and the solid lines for the new model. Improvement of the new model over the old model is seen by separation between the dotted lines and the solid lines. For sensitivity (gray lines) this means the solid curve nearer the upper right-hand corner than the dashed curve. For 1-specificity (black lines) this means the solid curve nearer the lower left-hand corner than the dashed curve. The integrated sensitivity (IS) for each model is the area under the gray lines, the integrated 1-specificity (IP) is the area under the black lines.

External Validation on the Hannover Cohort. We calculated for each patient in the external validation cohort the KFRE index, then validated the new model with the beta coefficients from the development cohort (Table 2) for KFRE and RRI. The c-statistic was 0.95 (0.83–1.00) and R^2 was 0.43 (57%). The calibration was fair (Figure 3).

Discussion

It has been repeatedly hypothesized that Duplex ultrasound parameters may allow precise identification of CKD patients at high risk for progression toward ESRD (9–11). Duplex ultrasound studies are considered particularly attractive because they are noninvasive and seemingly inexpensive, which may facilitate their integration into clinical practice.

Among various ultrasound parameters, RRI gained most interest in clinical nephrology. RRI has been suggested to closely mirror organ-specific kidney damage (26), and has predicted adverse renal outcomes in previous small- and medium-sized cohort studies (10,11,13,14), including an earlier publication from the validation cohort of the present study (12).

However, we and others have objected to the idea that RRI is an organ-specific marker: in clinical studies, RRI is more closely associated with cardiovascular risk factors and with markers of systemic atherosclerosis than with functional and structural renal markers (19,27–29). Additionally, experimental data support the assumption that RRI is more strongly associated with systemic vascular changes than with local renal damage (30–32).

This led us to propose that RRI should be adjusted for resistive indices measured in other intra-abdominal parenchymal organs accessible for Duplex ultrasound, such as the spleen (33). We hypothesized that systemic factors should affect renal and splenic resistive indices to a similar degree. If this holds true, the difference of resistive indices

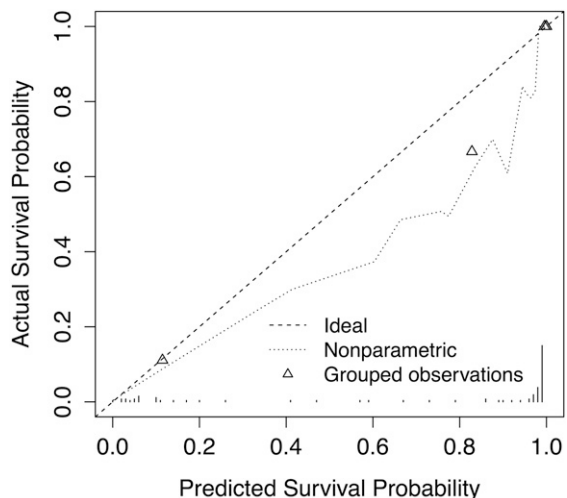


Figure 3. | Calibration curve in the Hannover validation cohort for ESRD at 3-years for The Kidney Failure Risk Equation plus renal resistive index (KFRE+RRI). Dotted lines represent the calibration curve. Triangles represent the quintile mean values.

in spleen and kidney (DI-RISK) will eliminate extrarenal determinants and thus yield a more organ-specific ultrasound marker. Cross-sectional studies among healthy volunteers and CARE FOR HOME study participants seemingly supported our approach, because DI-RISK measurements were independently associated with renal function, but not with markers of extrarenal vascular disease (19).

Unfortunately, to date, few attempts have been made to compare Duplex ultrasound parameters with validated prediction models for CKD progression, or to integrate Duplex ultrasound parameters into these models. This is of particular importance, because ultrasound studies are both time-consuming and operator-dependent.

In the present analyses, we confirmed that the KFRE has a good discrimination and calibration for prediction of ESRD among patients with CKD stages G2–G4. To the best of our knowledge, CARE FOR HOME is the fourth European cohort that validates the KFRE in a mainly white population, following the Dutch multifactorial approach and superior treatment efficacy in renal patients with the aid of nurse practitioners (34) and the Scottish Grampian Laboratory Outcomes Mortality and Morbidity Study-I and Grampian Laboratory Outcomes Mortality and Morbidity Study-II (35). It extends the applicability of the KFRE to patients with less severe CKD, because CARE FOR HOME recruited CKD stage G2–G4 patients, whereas the KFRE development and validation cohorts both included CKD stage G3–G5 patients.

Next, we identified that – when added to the KFRE model – RRI was independently associated with adverse renal outcome, but DI-RISK was not. However, although RRI improved the fit of the data to the outcome, was well calibrated, and helped explain some of the variability in CKD progression, it did not improve discrimination.

Finally, we confirmed in our validation cohort that the new model, which included RRI, did not outperform the KFRE.

We acknowledge several limitations of our study. First, we deliberately focused our analysis on the implication of adding Duplex ultrasound markers to KFRE model 3, which is, to the best of our knowledge, the most used model in clinical practice (34,35). We did not analyze other KFRE models, which require more sophisticated laboratory parameters, or the Johnson equation, which is seldom used in clinical practice. We acknowledge that, in individual patients, the more sophisticated KFRE models may allow better prediction; however, their overall performance is similar to KFRE model 3 (8). Anyway, the incremental contribution of RRI or DI-RISK to a renal prediction model may be even smaller in those comprehensive KFRE models that include a broader range of laboratory parameters and have better prognostic power than the KFRE model 3.

Second, in our validation cohort, no original data on albuminuria were available, therefore we converted proteinuria to ACR following an algorithm, as suggested by Tangri and colleagues (8). Third, both cohorts recruited mainly white participants, and we cannot provide data for other ethnic groups. Fourth, although CARE FOR HOME recruited substantially more study participants than earlier cohort studies that analyzed Duplex ultrasound, it is still a small cohort and the confidence intervals of the discrimination statistics for the addition of RRI to

KFRE are broad. This means that we cannot rule out no benefit of RRI, merely not a substantial one. Confirmation of our results in even larger cohort studies would be desirable. Fifth, the Hannover cohort is small and so only substantial differences in c-statistic would be noted. The younger ages, less-advanced CKD, and different site of RRI measurements in this cohort were factors that could, but did not, contribute to substantial differences in c-statistic. However, the different demographics and site of RRI may explain the poor calibration. Finally, our study focuses on renal end-points, and future cohort studies may assess the implication of Duplex ultrasound parameters on other outcomes, such as cardiovascular event rate and mortality.

In summary, this study failed to support the hypothesis that Duplex ultrasound markers improve risk prediction of ESRD among patients with prevalent CKD over and above that of the KFRE equation. Thus, we advocate against routine measurement of Duplex ultrasound markers when aiming to predict the risk of CKD progression.

Acknowledgments

We thank Marie-Theres Blinn and Martina Wagner for their excellent technical assistance, Annette Offenhäuser for collecting follow-up information, and Esther Herath, Anja Weihrauch, Franziska Flügge, and Pagah Shafein for patient recruitment and ultrasound examinations.

The CARE FOR HOME study was supported by a grant from the Else Kröner-Fresenius-Stiftung.

Disclosures

None.

References

1. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU: The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: A KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 80: 17–28, 2011
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW: Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 382: 260–272, 2013
3. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, Jong PE, Coresh J: Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 79: 1331–1340, 2011
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 3: 1–150, 2013
5. Tangri N, Kitsios GD, Inker LA, Griffith J, Naimark DM, Walker S, Rigatto C, Uhlig K, Kent DM, Levey AS: Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 158: 596–603, 2013
6. Rigatto C, Sood MM, Tangri N: Risk prediction in chronic kidney disease: pitfalls and caveats. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 21: 612–618, 2012
7. Johnson ES, Thorp ML, Platt RW, Smith DH: Predicting the risk of dialysis and transplant among patients with CKD: A retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 52: 653–660, 2008
8. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, Levin A, Levey AS: A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 305: 1553–1559, 2011
9. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuhls S, Hiss M, Schwarz A, Eisenberger U, Burg M, Luft FC, Gwinner W, Haller H: The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 349: 115–124, 2003

10. Sugiura T, Wada A: Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: Results of a 4-year follow-up. *Clin Exp Nephrol* 15: 114–120, 2011
11. Parolini C, Noce A, Staffolani E, Giarrizzo GF, Costanzi S, Splendiani G: Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology* 252: 888–896, 2009
12. Radermacher J, Ellis S, Haller H: Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 39: 699–703, 2002
13. Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, Ladefoged SD, Mehlsen J, Jensen HA: The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1376–1380, 1997
14. Sugiura T, Wada A: Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 24: 2780–2785, 2009
15. Bigé N, Lévy PP, Callard P, Faintuch JM, Chigot V, Jousselin V, Ronco P, Boffa JJ: Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 13: 139, 2012
16. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Abaterusso C, Carraro A, Piarulli F, Morgia G, Satta A, Faedda R, Abhyankar A, Luthman H, Tonolo G: Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Diabetes* 55: 234–239, 2006
17. Okura T, Kurata M, Irita J, Enomoto D, Jotoku M, Nagao T, Koresawa M, Kojima S, Hamano Y, Mashiba S, Miyoshi K, Higaki J: Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension. *J Nephrol* 23: 175–180, 2010
18. Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, Imakiire T, Kikuchi Y, Moriya H, Suzuki S, Miura S: Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis* 46: 603–609, 2005
19. Grün OS, Herath E, Weihrach A, Flügge F, Rogacev KS, Fliser D, Heine GH: Does the measurement of the difference of resistive indexes in spleen and kidney allow a selective assessment of chronic kidney injury? *Radiology* 264: 894–902, 2012
20. Seiler S, Rogacev KS, Roth HJ, Shafein P, Emrich I, Neuhaus S, Floege J, Fliser D, Heine GH: Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2–4. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 1049–1058, 2014
21. Rogacev KS, Pickering JW, Seiler S, Zawada AM, Emrich I, Fliser D, Heine GH: The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation incorporating both cystatin C and creatinine best predicts individual risk: a cohort study in 444 patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 29: 348–355, 2014
22. Cox DR, Snell EJ: *Analysis of binary data*, Boca Raton, FL, Chapman & Hall, 1989
23. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS: Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 27: 157–172, discussion 207–112, 2008
24. Pickering JW, Endre ZH: New metrics for assessing diagnostic potential of candidate biomarkers. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1355–1364, 2012
25. Pepe MS, Feng Z, Huang Y, Longton G, Prentice R, Thompson IM, Zheng Y: Integrating the predictiveness of a marker with its performance as a classifier. *Am J Epidemiol* 167: 362–368, 2008
26. Pape L, Offner G, Ehrich JH: Renal arterial resistance index. *N Engl J Med* 349: 1573–1574, author reply 1573–1574, 2003
27. Schwenger V, Keller T, Hofmann N, Hoffmann O, Sommerer C, Nahm AM, Morath C, Zeier M, Krumme B: Color Doppler indices of renal allografts depend on vascular stiffness of the transplant recipients. *Am J Transplant* 6: 2721–2724, 2006
28. O'Neill WC: Renal resistive index: A case of mistaken identity. *Hypertension* 64: 915–917, 2014
29. Heine GH, Reichart B, Ulrich C, Köhler H, Girndt M: Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 22: 163–170, 2007
30. Bude RO, Rubin JM: Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 211: 411–417, 1999
31. Claudon M, Barnewolt CE, Taylor GA, Dunning PS, Gobet R, Badawy AB: Renal blood flow in pigs: changes depicted with contrast-enhanced harmonic US imaging during acute urinary obstruction. *Radiology* 212: 725–731, 1999
32. Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME: Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology* 213: 258–264, 1999
33. Heine GH, Gerhart MK, Ulrich C, Köhler H, Girndt M: Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 68: 878–885, 2005
34. Peeters MJ, van Zuilen AD, van den Brand JA, Bots ML, Blankestijn PJ, Wetzels JF; MASTERPLAN Study Group: Validation of the kidney failure risk equation in European CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 28: 1773–1779, 2013
35. Marks A, Fluck N, Prescott GJ, Robertson L, Simpson WG, Cairns Smith W, Black C: Looking to the future: predicting renal replacement outcomes in a large community cohort with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 30: 1507–1517, 2015

Received: July 29, 2015 **Accepted:** December 14, 2015

C.S.L. and J.W.P. contributed equally to this work.

Published online ahead of print. Publication data available at www.cjasn.org.

This article contains supplemental material online at <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2215/CJN.08110715/-/DCSupplemental>.

Supplemental Material

Table S1: Comparison of study participants within the development cohort who progressed towards end-stage renal disease with study participants with event-free survival

	Total cohort	Progression to ESRD	No progression to ESRD	P
Age (years)	64.6 ± 12.6	64.1 ± 13.5	64.7 ± 12.5	0.72
Gender (female)	168 (41.7 %)	15 (28.8 %)	153 (43.6 %)	0.05
Diabetes mellitus	150 (37.2 %)	26 (50.0 %)	124 (35.3 %)	0.05
Current Smoker	38 (9.4 %)	4 (7.7 %)	34 (9.7 %)	0.80
Albuminuria (mg/g creatinine)	32 (7; 194)	437 (126; 1923)	23 (6; 106)	<0.001
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	45.8 ± 16.0	28.1 ± 12.3	48.9 ± 14.5	<0.001
BMI (kg/m ²)	30.2 ± 5.5	29.4 ± 5.5	30.3 ± 5.5	0.24
BP sys (mmHg)	154 ± 23	160 ± 23	153 ± 23	0.03
BP diast (mmHg)	87 ± 12	87 ± 14	87 ± 12	0.72
BP mean (mmHg)	110 ± 14	111 ± 14	109 ± 14	0.33
HF (beats/min)	66 ± 11	67 ± 12	66 ± 11	0.49
RRI	74 ± 9	79 ± 8	73 ± 8	<0.001
SRI	65 ± 8	68 ± 9	65 ± 8	0.01
DI-RISK	8 ± 5	10 ± 5	8 ± 5	<0.001

eGFR: estimated glomerular filtration rate; BMI: body mass index; BP sys: systolic blood pressure; BP diast: diastolic blood pressure; BP mean: mean blood pressure; HF: heart rate; RRI: renal resistive index; SRI: splenic resistive index; DI-RISK: difference of resistive indices in spleen and kidney

Table S2: Comparison of study participants within the validation cohort who progressed towards end-stage renal disease with study participants with event-free survival

	Total cohort	Progression to ESRD	No progression to ESRD	P
Age (years)	49.8 ± 16.4	58.2 ± 18.0	48.4 ± 15.7	0.01
Gender (female)	67 (41.4 %)	8 (34.8 %)	59 (42.4 %)	0.65
Diabetes mellitus	21 (13.0 %)	5 (21.7 %)	16 (10.1 %)	0.19
Albuminuria (mg/g creatinine)	57 (32; 318)	732 (436; 1463)	53 (28; 102)	<0.001
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	80.2 ± 47.6	18.0 ± 10.0	90.5 ± 43.3	<0.001
BMI (kg/m ²)	26.0 ± 4.5	27.1 ± 5.6	25.8 ± 4.3	0.20
BP sys (mmHg)	164 ± 26	175 ± 19	162 ± 27	0.03
BP diast (mmHg)	97 ± 15	98 ± 16	97 ± 14	0.71
BP mean (mmHg)	119 ± 17	124 ± 15	119 ± 17	0.18
RRI	68 ± 10	79 ± 9	66 ± 8	<0.001

eGFR: estimated glomerular filtration rate; BMI: body mass index; BP sys: systolic blood pressure; BP diast: diastolic blood pressure; BP mean: mean blood pressure; RRI: renal resistive index.

Equation: Three year risk prediction of KFRE index + RRI

$$P = 1 - S_0(t = 3years)^{\exp(f(x))}$$

$$\text{where } f(x) = \beta_1(x_1 - \bar{x}_1) + \beta_2(x_2 - \bar{x}_2)$$

and β_1 represents the beta coefficient of the KFRE Index, β_2 the beta coefficient of RRI/5, \bar{x}_1 the mean KFRE Index, \bar{x}_2 the mean RRI/5, x_1 the individual patient KFRE Index (see equation 1 of the manuscript), and x_2 the RRI/5 of the individual patient.

In our cohort $S_0(t = 3 \text{ years}) = 0.989$ so the final three year risk prediction of an individual was:

$$P = 1 - 0.989^{\exp[0.861*(KFRE \text{ Index} - (-4.752)) + 0.332*(RRI/5 - 14.74)]}$$

High estimated pulmonary artery systolic pressure predicts adverse cardiovascular outcomes in stage G2 – G4 chronic kidney disease

Davide Bolignano / Simone Lennartz, Daniela Leonardis, Graziella D'Arrigo, Rocco Tripepi, Insa E. Emrich, Francesca Mallamaci, Danilo Fliser, Gunnar Heine, Carmine Zoccali

As author of the manuscript “High estimated pulmonary artery systolic pressure predicts adverse cardiovascular outcomes in stage G2 – G4 chronic kidney disease”, I hereby confirm the following contribution to the manuscript:

Research idea and study design:	Davide Bolignano, Carmine Zoccali, Francesca Mallamaci
Data acquisition:	Gunnar Heine, Simone Lennartz, Insa E. Emrich, Rocco Tripepi, Daniela Leonardis
Data analysis / interpretation:	Gunnar Heine, Insa E. Emrich, Simone Lennartz, Danilo Fliser
Statistical analysis:	Graziella D'Arrigo, Davide Bolignano
Supervision / mentorship:	Danilo Fliser

***DIESES DOKUMENT WURDE VON ALLEN AUTOREN GELESEN UND
UNTERSCHRIEBEN***

(name)

(signature)

(place and date)

High estimated pulmonary artery systolic pressure predicts adverse cardiovascular outcomes in stage 2–4 chronic kidney disease

Davide Bolignano^{1,3}, Simone Lennartz^{2,3}, Daniela Leonardis¹, Graziella D'Arrigo¹, Rocco Tripepi¹, Insa E. Emrich², Francesca Mallamaci¹, Danilo Fliser², Gunnar Heine² and Carmine Zoccali¹

¹Clinical Epidemiology of Renal Diseases and Hypertension Unit, CNR-Institute of Clinical Physiology, Reggio Calabria, Italy and

²Department of Internal Medicine IV, Nephrology and Hypertension, Saarland University Medical Center and Saarland University Faculty of Medicine, Homburg, Germany

High estimated pulmonary artery systolic pressure (ePASP) is an established risk factor for mortality and cardiovascular (CV) events in the general population. High ePASP predicts mortality in dialysis patients but such a relationship has not been tested in patients with early CKD. Here we estimated the prevalence and the risk factors of high ePASP in 468 patients with CKD stage 2–4 and determined its prognostic power for a combined end point including cardiovascular death, acute heart failure, coronary artery disease, and cerebrovascular and peripheral artery events. High ePASP (35 mm Hg and above) was present in 108 CKD patients. In a multivariate logistic regression model adjusted for age, diabetes, hemoglobin, left atrial volume (LAV/BSA), left ventricular mass (LVM/BSA), and history of CV disease, age (OR, 1.06; 95% CI, 1.04–1.09) and LAV/BSA (OR, 1.05; 95% CI, 1.03–1.07) were the sole significant independent predictors of high ePASP. Elevated ePASP predicted a significantly high risk for the combined cardiovascular end point both in unadjusted analyses (HR, 2.70; 95% CI, 1.68–4.32) and in analyses adjusting for age, eGFR, hemoglobin, LAV/BSA, LVM/BSA, and the presence of diabetes and CV disease (HR, 1.75; 95% CI, 1.05–2.91). High ePASP is relatively common in patients with stage 2–4 CKD and predicts adverse CV outcomes independent of established classical and CKD-specific risk factors. Whether high ePASP is a modifiable risk factor in patients with CKD remains to be determined in randomized clinical trials.

Kidney International advance online publication, 18 February 2015;
doi:10.1038/ki.2015.27

KEYWORDS: cardiovascular death; cardiovascular events; chronic kidney disease; pulmonary hypertension

Correspondence: Davide Bolignano, Clinical Epidemiology of Renal Diseases and Hypertension Unit, CNR-Institute of Clinical Physiology, c/o EUROLINE, Via Vallone Petrarra 55-57, Reggio Calabria 89124, Italy.
E-mail: davide.bolignano@gmail.com

³These authors contributed equally to this work.

Received 28 August 2014; revised 12 December 2014; accepted 18 December 2014

Patients with chronic kidney disease (CKD) are notoriously at very high risk for cardiovascular events and premature death.¹ Data extracted from extensive databases in Canada document that the death risk of subjects with a glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min per 1.73 m² is of the same order as that of patients who had suffered a myocardial infarction and about twice higher than that of diabetic patients without CKD.² Such a high risk derives from exposure to classical cardiovascular risk factors prior to CKD and thereafter to CKD-specific risk factors, encompassing anemia, protein wasting, inflammation, and CKD-metabolic bone disorders whose burden progressively increases as CKD evolves toward kidney failure.³

Left ventricular (LV) hypertrophy and LV function disorders are highly prevalent in CKD, and these alterations are considered powerful integrators of the overall burden of classical and CKD-specific risk factors on the cardiovascular system in this population.⁴ However, even when considered in a context including simultaneous vascular disease, these disorders largely fail to explain in full the risk excess for cardiovascular events portended by CKD, indicating that other, hitherto overlooked, cardiovascular disorders have a role in the high risk for such events.

High pulmonary artery systolic pressure estimated by echocardiography (ePASP) is an emerging, novel cardiovascular (CV) risk factor in the general population.^{5,6} This condition is exceedingly prevalent in asymptomatic dialysis patients.⁷ Several risk factors such as volume overload, the presence of high-flow artero-venous fistulas, sleep apnea, and sympathetic hyperactivation have been postulated to explain the high risk for elevated ePASP in these patients, and some studies also documented that elevated ePASP predicts a high risk for all-cause and cardiovascular mortality in this population, as reviewed recently.⁷

ePASP evaluation in predialysis CKD patients has received very scanty attention. Only one study has so far analyzed ePASP in early CKD stages (stages 1–3),⁸ whereas studies looking at ePASP in advanced CKD included mainly CKD stage 5 patients and just a small number of CKD stage 4

patients without providing separate data or targeted analyses.^{9,10} In this study we therefore aimed to estimate the prevalence and prognostic implications of ePASP in a large cohort of stage 2–4 CKD patients gathered by combining two cohorts in a Department of Nephrology in Germany (the CARE FOR HOME study cohort) and in a Renal Unit in Italy (the MAURO study cohort).

RESULTS

Patients' baseline characteristics

The main baseline characteristics of the study cohort are summarized in Table 1. The mean age of patients was 64 ± 12 years, and 60% ($n = 280$) of them were male. A total of 165 (35%) patients were diabetic and 59 (13%) were current smokers. One hundred and forty-one patients (30%) had a history of cardiovascular disease, such as transient ischemic

attack, stroke, peripheral vascular disease, or ischemic cardiac disease. All patients had CKD stage 2–4. Mean serum creatinine was 1.66 ± 0.67 mg/dl with a mean estimated GFR of 45 ± 18 ml/min per 1.73 m^2 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula) (CKD-EPI). Mean systolic and diastolic BP levels were 150 ± 25 and 85 ± 13 mm Hg, respectively. Median albuminuria was 0.04 (interquartile range, 0.007–0.21), mean left ventricular ejection fraction was $63 \pm 10\%$, and mean left ventricular mass indexed by body surface area (LVM/BSA), left atrial volume indexed by body surface area (LAV/BSA), and left atrial diameter were $97.0 \pm 30.7 \text{ g/m}^2$, $35.3 \pm 12.7 \text{ ml/m}^2$, and $37.5 \pm 12.5 \text{ mm}$, respectively. High ePASP values (≥ 35 mm Hg) were present in 23% ($n = 108$) of patients in the study population and the prevalence of this alteration rose progressively across CKD stages (stage 2: 17%; stage 3: 24%; stage 4: 27%). In a

Table 1 | Demographic, somatometric, and clinical data of the study population

	Whole cohort ($N = 468$)	ePASP < 35 mm Hg ($N = 360$, 77%)	ePASP ≥ 35 mm Hg ($N = 108$, 23%)	<i>P</i>
Age (years)	64 ± 12	62 ± 13	71 ± 9	<0.001
Male, <i>n</i> (%)	280 (60)	212 (59)	68 (63)	0.50
BMI (kg/m^2)	29 ± 5	29.6 ± 5.2	29.1 ± 4.88	0.40
Systolic blood pressure (mm Hg)	149 ± 24	149 ± 24	153 ± 27	0.11
Diastolic blood pressure (mm Hg)	85 ± 13	86 ± 13	83 ± 13	0.16
Diabetes, <i>n</i> (%)	165 (35)	118 (33)	47 (43)	0.04
Current smokers, <i>n</i> (%)	59 (13)	51 (14)	8 (7)	0.06
Total cholesterol (mg/dl)	190 ± 42	191 ± 42	184 ± 42	0.13
Hemoglobin (g/dl)	13.4 ± 1.6	13.5 ± 1.6	12.9 ± 1.6	<0.001
Albumin (g/dl)	4.4 ± 0.4	4.4 ± 0.4	4.7 ± 0.4	0.87
Serum phosphate (mg/dl)	3.4 ± 0.7	3.4 ± 0.7	3.5 ± 0.8	0.17
eGFR (ml/min/1.73 m^2)	45.2 ± 17.6	46.3 ± 17.7	41.5 ± 16.9	0.01
Albuminuria (g/g creatinine)	0.04 (0.007–0.21)	0.04 (0.006–0.22)	0.04 (0.009–0.21)	0.94
ePASP (mmHg)	10 (10–34)	10 (10–18)	41 (38–45)	<0.001
Creatinine (mg/dl)	1.66 ± 0.67	1.65 ± 0.68	1.72 ± 0.63	0.33
LVEF (%)	63 ± 10	57 ± 21	53 ± 23	0.17
LVM/BSA (g/m^2)	97.0 ± 30.7	95.2 ± 29.2	103.0 ± 34.4	0.03
LAV/BSA (ml/m^2)	35.3 ± 12.7	32.7 ± 11.2	43.5 ± 13.7	<0.001
LAD (parasternal view; mm)	37.5 ± 12.5	37.1 ± 11.7	38.7 ± 15	0.31
Fractional shortening (%)	38.0 ± 8.2	38.4 ± 7.9	36.8 ± 9.1	0.12
<i>Anti-hypertensive drugs</i>				
Diuretics, <i>n</i> (%)	356 (76)	260 (72)	96 (89)	<0.001
β -Blockers, <i>n</i> (%)	262 (56)	179 (50)	83 (77)	<0.001
ARBs, <i>n</i> (%)	223 (48)	161 (45)	62 (57)	0.021
ACEi, <i>n</i> (%)	200 (43)	160 (44)	40 (37)	0.17
CCBs, <i>n</i> (%)	236 (50)	184 (51)	52 (48)	0.57
<i>Etiology of CKD, n (%)</i>				
Cystic diseases	23 (5)	22 (6)	1 (1)	—
Diabetic nephropathy	43 (9)	31 (9)	12 (11)	0.43
Glomerular diseases	66 (14)	54 (15)	12 (11)	0.31
Nephroangiosclerosis	189 (40)	133 (37)	56 (52)	0.006
Interstitial-/pyelo-nephritis	21 (4)	21 (6)	0 (0)	—
Other	126 (27)	99 (27)	27 (25)	0.61
History of CV comorbidities, <i>n</i> (%)	141 (30)	98 (27)	43 (40)	0.01
TIA, <i>n</i> (%)	20 (4)	16 (4)	4 (4)	0.74
Peripheral vasculopathy, <i>n</i> (%)	29 (6)	21 (6)	8 (7)	0.55
Coronary stent, <i>n</i> (%)	59 (13)	39 (11)	20 (18)	0.04
Myocardial infarction, <i>n</i> (%)	52 (11)	34 (9)	18 (17)	0.04
Stroke, <i>n</i> (%)	31 (7)	21 (6)	10 (9)	0.21

Abbreviations: ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; BMI, body mass index; CCBs, calcium channel blockers; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ePASP, estimated pulmonary artery systolic pressure; LAD, left atrial diameter; LAV/BSA, left atrial volume indexed by body surface area; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVM/BSA, left ventricular mass indexed by body surface area; TIA, transient ischemic attack. Statistically significant differences between groups are in boldface.

sensitivity analysis adopting ePASP ≥ 40 mmHg as the criterion, the overall prevalence of high ePASP remained high (14%) and proportional to the degree of renal dysfunction (stage 2: 9%; stage 3: 15%; stage 4: 16%). The overall prevalence of mild to severe mitral or aortic valve disease was 6% (29/468): 7/108 (7.5%) in patients with high ePASP and 22/360 (6.1%) in those without.

Univariate and multivariate logistic regression analyses of high ePASP

On univariate logistic regression, the presence of high ePASP was significantly associated with age (odds ratio (OR), 1.08; 95% confidence interval (CI), 1.05–1.10; $P=0.001$), diabetes mellitus (OR, 1.58; 95% CI, 1.02–2.45; $P=0.04$), hemoglobin (OR, 0.78; 95% CI, 0.68–0.90; $P<0.001$), eGFR (OR, 0.98; 95% CI, 0.97–0.99; $P=0.01$), LVM/BSA (OR, 1.01; 95% CI, 1.01–1.02; $P=0.02$), LAV/BSA (OR, 1.07; 95% CI, 1.05–1.09; $P<0.001$), and history of cardiovascular disease (OR, 1.77; 95% CI, 1.13–2.77; $P=0.01$). In a multivariate regression model including all univariates associated, only age (OR, 1.06; 95% CI, 1.04–1.09; $P<0.001$) and LAV/BSA (OR, 1.05; 95% CI, 1.03–1.07; $P<0.001$) maintained a statistically significant association with high ePASP values. Data on logistic regression models are reported in Table 2.

Cardiovascular combined end point during the follow-up period

During follow-up (median, 3.0 years; interquartile range, 1.9–3.8), 76 subjects (16%) reached the composite end point. In particular, 11 subjects died because of CV events (6 from arrhythmia, 1 from ischemic cardiomyopathy, and 4 from cardiac decompensation), whereas 65 subjects had a nonfatal CV event (25 had coronary events, 2 had arrhythmia, 11 had cerebrovascular disease, 16 had cardiac decompensation, and 11 had peripheral vascular disease). Data on separate outcomes in patients with or without high ePASP are shown in Table 3. Kaplan–Meier survival curves for the combined end point in patients with or without high ePASP are presented in Figure 1. Patients with high ePASP experienced a significantly faster evolution to the combined end point (crude hazards ratio (HR), 2.70; 95% CI, 1.68–4.32; $P<0.001$; log-rank test; χ^2 , 18.06). Results remained substan-

tially unchanged when the 11 deaths were censored ($P<0.001$; log-rank test; χ^2 , 26.48). Interestingly, exploratory receiver operating characteristic (ROC) curves showed that the optimal ePASP value for discriminating patients reaching the end point was nearly identical to the currently recommended high ePASP echocardiographic cutoff adopted in this study (36 vs. 35 mmHg; Figure 2).

Cox regression models for the cardiovascular combined end point

In univariate Cox regression models, high ePASP, older age, presence of diabetes mellitus, lower hemoglobin, higher LAV/BSA, higher LVM/BSA, history of CV comorbidities, and lower eGFR all predicted adverse cardiovascular outcomes

Table 3 | Data on separate cardiovascular events in patients with ePASP <35 mmHg or ≥ 35 mmHg

Separate CV events	n	ePASP <35	ePASP ≥ 35
Coronary	26	14	12
Arrhythmia	8	4	4
Cerebrovascular	11	8	3
Cardiac decompensation	20	14	6
Peripheral vascular disease	11	6	5
Total	76	46	30

Abbreviations: CV, cardiovascular; ePASP, estimated pulmonary artery systolic pressure.

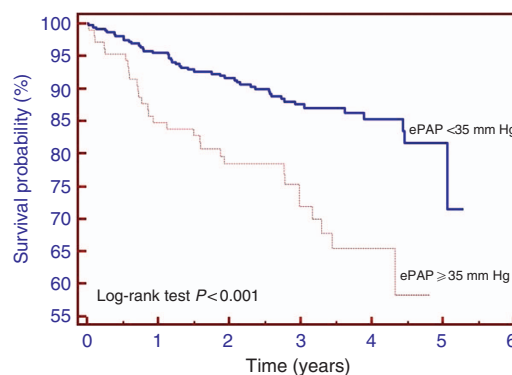


Figure 1 | Kaplan–Meier survival curves for the combined cardiovascular end point in patients with ePASP ≥ 35 mmHg or ePASP <35 mmHg. ePAP, estimated pulmonary artery pressure; ePASP, estimated pulmonary artery systolic pressure.

Table 2 | Univariate and multivariate logistic regression analysis of high ePASP (≥ 35 mmHg)

	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Age (years)	1.08 (1.05–1.10)	0.001	1.06 (1.04–1.09)	<0.001
Diabetes mellitus (yes/no)	1.58 (1.02–2.45)	0.04	1.18 (0.70–1.96)	0.53
Hemoglobin (g/dl)	0.78 (0.68–0.90)	<0.001	0.89 (0.75–1.06)	0.20
CKD-EPI (ml/min per 1.73 m ²)	0.98 (0.97–0.99)	0.01	1.00 (0.98–1.02)	0.89
LVM/BSA (ml/m ²)	1.01 (1.01–1.02)	0.02	1.00 (0.99–1.01)	0.74
LAV/BSA (g/m ²)	1.07 (1.05–1.09)	<0.001	1.05 (1.03–1.07)	<0.001
History of CV disease (yes/no)	1.77 (1.13–2.77)	0.01	0.81 (0.46–1.41)	0.45

Abbreviations: CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CV, cardiovascular; ePASP, estimated pulmonary artery systolic pressure; LAV/BSA, left atrial volume indexed by body surface area; LVM/BSA, left ventricular mass indexed by body surface area. Boldface indicates significance.

(Table 4). In analyses adjusting for baseline values associated with high ePASP ($P<0.10$) and including all univariate predictors of the combined end point, only high ePASP (HR, 1.75; 95% CI, 1.05–2.91; $P=0.03$), diabetes mellitus (HR, 1.61; 95% CI, 1.02–2.54; $P=0.04$), LAV/BSA (HR, 1.02; 95% CI, 1.01–1.04; $P=0.04$), history of CV disease (HR, 3.63; 95% CI, 2.18–6.05; $P<0.001$), and eGFR (HR, 0.97; 95% CI, 0.96–0.99; $P<0.001$) maintained an independent relationship with the same combined end point. In these adjusted analyses, LVM/BSA, hemoglobin levels, and age were no longer associated with the incidence of the combined end point (Table 4).

DISCUSSION

In this study population of predialysis CKD patients at various degrees of severity, from stage 2 to stage 4, high PASP

as estimated by echocardiography was present in about $\frac{1}{4}$ of patients and predicted adverse cardiovascular outcomes independent of background cardiovascular events, left ventricular hypertrophy, and other major risk factors. Overall, the present data extend to observations made in mild to moderate CKD stages in dialysis patients.

The prevalence of high ePASP by echocardiography was estimated in two large population-based studies, the Olmsted county study¹¹ and the Armadale echocardiography study.¹² In both studies the prevalence of high ePASP was unexpectedly high, being about 5% in the first study and 9.1% in the second study. The vast majority of patients with high ePASP in these large surveys had concomitant cardiac disease and resulting LV dysfunction.

In patients with advanced stage 5 CKD before or after initiation of dialysis, the prevalence of high ePASP largely exceeds estimates in the general population, ranging from 9% to 39% in patients maintained on conservative treatment and from 18.8% to 68.8% in patients on chronic renal replacement therapy,⁷ suggesting that CKD severity may trigger and/or worsen the increase in ePASP. Our observations indicate that high ePASP is also exceedingly prevalent in CKD patients with less advanced renal dysfunction (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative stage 2–4), being as high as 23% by the ePASP > 35 mm Hg criterion and 14% by the ePASP > 40 mm Hg criterion. A recent study in 101 Chinese patients with CKD stage 1–3 reported a 23.7% prevalence,⁸ a value very close to that observed in our cohort by adopting the ePASP > 35 mm Hg criterion.

Multiple risk factors may be implicated in the high prevalence of elevated PASP values in CKD. In the present study, high ePASP was associated with age, low GFR, high LAV, low hemoglobin, and major comorbidities such as diabetes and background CV disease. As expected in predialysis CKD patients, anemia was of mild to moderate degree, which may help explain the fact that this risk factor had no independent relationship with pulmonary pressure. Sleep apnea,¹³ increased sympathetic activity, and high levels of the endogenous inhibitor of NO synthase asymmetric dimethyl-arginine are implicated in pulmonary hypertension (PH) in individuals with primary forms of pulmonary artery

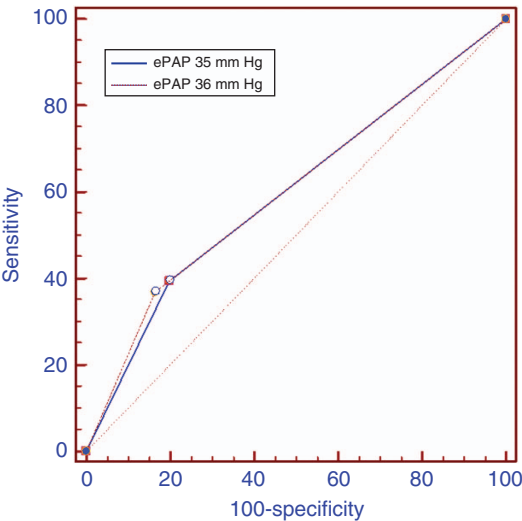


Figure 2 | Receiving operating characteristic curves (ROC) comparing the optimal ROC-derived ePASP value (36 mm Hg) with the currently suggested echocardiographic cutoff for high ePASP (35 mmHg) for discriminating patients reaching the end point. ePAP, estimated pulmonary artery pressure; ePASP, estimated pulmonary artery systolic pressure.

Table 4 | Cox proportional hazards regression models for the combined outcome

Units of increase		Univariate			Multivariate		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
ePASP ≥ 35 mm Hg	Yes/no	2.70	1.68–4.32	<0.001	1.75	1.05–2.91	0.03
Age	1 Year	1.05	1.03–1.07	<0.001	1.01	0.98–1.03	0.50
Diabetes mellitus	Yes/no	1.91	1.21–3.00	0.005	1.61	1.02–2.54	0.04
Hemoglobin	g/dl	0.77	0.67–0.88	<0.001	0.91	0.78–1.07	0.26
CKD-EPI	ml/min per 1.73 m ²	0.96	0.95–0.98	<0.001	0.97	0.96–0.99	<0.001
LAV/BSA	ml/m ²	1.04	1.03–1.06	<0.001	1.02	1.01–1.04	0.04
LVM/BSA	g/m ²	1.01	1.01–1.02	<0.001	1.01	1.00–1.01	0.06
History of CV disease	Yes/no	5.00	3.13–8.01	<0.001	3.63	2.18–6.05	<0.001

Abbreviations: ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CCBs, calcium channel blockers; CI, confidence interval; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CV, cardiovascular; ePASP, estimated pulmonary artery systolic pressure; HR, hazards ratio; LAV/BSA, left atrial volume indexed by body surface area; LVM/BSA, left ventricular mass indexed by body surface area. Forcing albuminuria and the use of ACEi, ARBs, CCBs, β-blockers, and diuretics into the model, ePASP ≥ 35 mmHg remained significantly associated with the combined outcome (HR, 2.01; 1.18–3.43, $P=0.01$). Boldface indicates significance.

hypertension.^{14,15} The relationship of these factors with high ePASP in CKD patients needs to be investigated in specifically designed studies in this population.

Elevated pulmonary pressure was associated with high pulse pressure in the Olmsted study,¹¹ suggesting that stiffening of the pulmonary artery might in part explain high pulmonary pressure in the general population. Although increased arterial rigidity is one of the main features of CKD,¹⁶ we did not observe an association between pulse pressure and estimated pulmonary pressure, suggesting that the contribution of arterial stiffening to high pulmonary pressure in earlier CKD stages is of limited importance.

In the general population, primary or secondary left ventricular disorders are the most common triggers of PH¹¹ and up to 60% of patients with severe LV systolic dysfunction and up to 70% of patients with isolated LV diastolic dysfunction may have concomitant PH.¹⁷ In our study, high ePASP strongly associated with higher LV mass index and larger LAV, and the association with LAV remained significant even after adjustment for potential confounders. These findings, which are in keeping with previous studies of PH in dialysis patients,^{9,18–20} support the hypothesis that in most cases PH in CKD is postcapillary in nature²¹—i.e., it depends on passive congestion of the venous side of the pulmonary vasculature rather than by an increase in pulmonary artery vascular resistances. Subtle or clinically manifest volume expansion, a hallmark of CKD, together with LV diastolic dysfunction, is a relevant determinant of LAV²² and therefore may contribute to raised pulmonary pressure in CKD patients.

As the most relevant finding of our study, high ePASP emerged as a strong predictor of a combined end point including fatal and nonfatal CV events. Indeed, independently of other risk factors, CKD patients with ePASP ≥ 35 mmHg had a 75% risk excess for developing the combined end point as compared with those with ePASP < 35 mmHg. Overall, our data extend to earlier CKD stages observations made in two previous dialysis cohorts.^{20,23}

Our study has several limitations. The main limitation is the fact that we estimated PASP by echocardiography. Echocardiographic ePASP are just an approximation of the true (directly measured) PASP. However, echocardiography is considered an acceptable approach for investigating PASP in large-scale epidemiologic studies^{11,12} and the criteria for estimating PASP and for defining elevated ePASP adopted in the present study are identical to those adopted in the largest studies in the general population.^{11,12} Although high ePASP above 35 mmHg may reflect the true presence of PH, guidelines recommend that the diagnosis of PH should be confirmed by a direct measurement of pulmonary pressure.²⁴ Until now, direct pulmonary pressure measurement in CKD was performed in a single study including 31 hemodialysis patients and 31 stage 5 CKD patients before starting dialysis treatment.²¹ The overall prevalence of PH in this series was very high (81%), which may reflect selection bias, as patients were selected for invasive measurement of pulmonary

pressure because of the presence of dyspnea unexplained by concomitant cardiopulmonary diseases.

Although the combined database of our two cohorts was fairly large and based on standardized echocardiographic criteria, the prevalence of high ePASP that we found cannot be generalized to the CKD population at large. Further studies in other ethnical groups will be needed to allow solid estimates of such prevalence in early CKD patients. Finally, as expected in an early to moderate CKD population, the rate of CV death (2.3%) and nonfatal CV events (13.8%) was relatively low. Overall, the number of clinical events was insufficient to perform a separate analysis of mortality and relevant cardiovascular outcomes.

In conclusion, we observed a high prevalence of elevated PASP as estimated by echocardiography among patients with CKD stages 2–4. The presence of high ePASP independently predicts adverse CV outcomes, even after adjustment for CV risk factors, eGFR, prevalent cardiovascular disease, and echocardiographic markers of left heart disease. Our findings need to be confirmed in studies adopting invasive measurements of PASP in patients with high ePASP, as indicated by echocardiographic screening. Future studies should address the issues on whether CKD patients with high ePASP should undergo further investigations and whether tailored therapeutic approaches to normalize pulmonary pressure will beneficially affect their outcome.

MATERIALS AND METHODS

Patients and baseline data

Individual patient data were pooled from two inception cohorts with available echocardiographic data from the MAURO study ($n = 80$; Reggio Calabria, Italy) and the CARE FOR HOME study ($n = 388$; Homburg, Germany). The patients' flow diagram is depicted in Figure 3. Study cohorts, research protocols, and main objectives of the MAURO and CARE FOR HOME studies have extensively been described elsewhere.^{25,26} Briefly, the two cohorts had very similar main inclusion criteria, including CKD-KDOQI stages 2–5 non-dialysis (ND) (MAURO) and CKD-KDOQI stages 2–4 (CARE FOR HOME); and age 18–75 years (MAURO) and age > 18 years (CARE FOR HOME). Both cohorts excluded patients with acute kidney injury, as well as transplant patients, pregnant women, and patients with active cancer or systemic diseases in the terminal phase. Patient enrollment was performed between October 2005 and November 2007 (MAURO) and between September 2008 and November 2012 (CARE FOR HOME). The main demographic and clinical characteristics of the patients in the combined cohort are given in Table 1. The study protocol conformed to ethical guidelines and was approved by ethics committees of the nephrology units that participated. Written informed consent was obtained from each patient.

Patients, laboratory, and echocardiography assessment

Blood samples were taken in fasting condition in the morning, and samples of the second morning urine of the day were also collected. Common biochemical parameters were measured at baseline in all patients, according to standard methods in the clinical laboratories of the two cohorts. eGFR was assessed using the CKD-EPI creatinine²⁷ formula. Plasma samples were stored at -80°C until

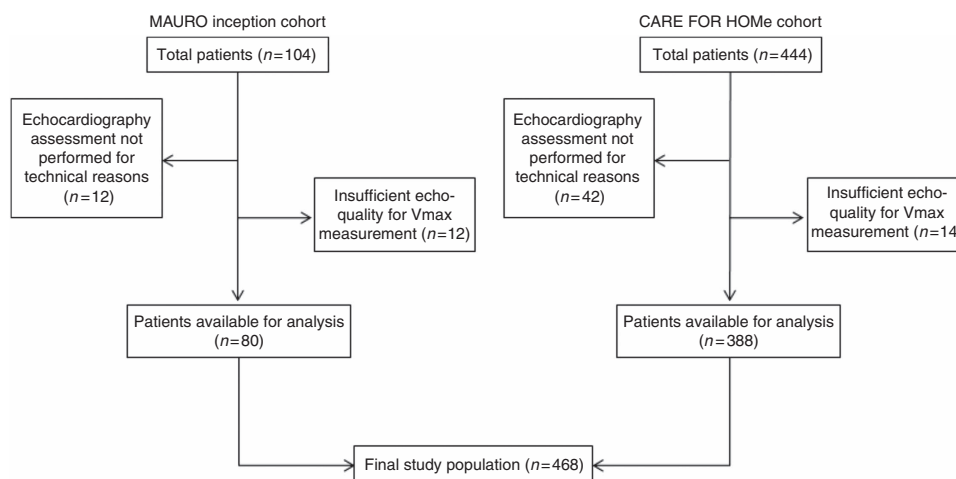


Figure 3 | Study flow diagram.

batch analyses. All analyses were performed blinded to clinical information. Patients' history was carefully recorded by interview and confirmed by checking patient records, including drug prescriptions. All echocardiographic measurements were taken according to the recommendations of the American Society of Echocardiography²⁸ by an observer unaware of biochemical results. Left ventricular ejection fraction was estimated by the Teichholz formula.²⁹ LVM was calculated according to the Devereux formula³⁰ and indexed to BSA (LVM/BSA). LAV was calculated by means of the area-length method using apical 4-chamber and apical 2-chamber (A2C) views, and indexed to BSA (LAV/BSA). Left atrial diameter was assessed by parasternal view.

Evaluation of pulmonary artery pressure

ePASP was carried out by measuring maximal tricuspid regurgitation velocity (Vmax) and applying the modified Bernoulli's equation (31) to convert this value into pressure values: $ePASP = 4 \times (Vmax^2) + \text{right atrial pressure}$.

Right atrial pressure was estimated to be 10 mmHg or, in the presence of a moderate or severe tricuspid regurgitation, 20 or 30 mmHg, respectively. High ePASP was defined according to an ePASP cutoff value of 35 mmHg.²⁴ A sensitivity analysis adopting a more conservative threshold for the definition of high ePASP (> 40 mmHg) was also performed.

Prospective follow-up and study end point

The primary study outcome was a combined end point including coronary, cerebrovascular, and peripheral artery events, acute heart decompensation, or cardiovascular death. All events required hospitalization, and in both cohorts the same events were adjudicated after careful review of clinical files whenever needed. A detailed description on end point definition in the MAURO and CARE FOR HOME studies has been provided elsewhere.^{25,26}

Statistical analysis

Normally distributed data were summarized as mean \pm s.d., non-normally distributed data as median and interquartile range, and binary data as percentage. Comparisons between groups were made by means of the unpaired *t*-test, the Mann-Whitney test, or the χ^2 -test, as appropriate. High ePASP was considered a categorical variable according to a cutoff of ≥ 35 mmHg. Variables associated

with high ePASP were identified by logistic regression analyses. Variables associated with the combined end point were identified by univariate Cox regression and further tested by multivariate Cox regression analysis. Patients who progressed to stage 5D CKD during the follow-up were maintained in all analyses, including the analysis of the combined end point. In the multivariate analysis we included the set of variables (age, diabetes, hemoglobin, eGFR, LAV/BSA, LVM/BSA, and CV comorbidities) that were associated ($P < 0.10$) both with ePASP in logistic regression and with the combined outcome in Cox univariate analyses. A potential center effect was accounted for by data stratification. Data analysis was carried out using a commercially available statistical package (SPSS for Windows, version 21, New York, NY).

DISCLOSURE

All the authors declared no competing interests.

ACKNOWLEDGMENTS

The idea of this study originated during preparatory work for a systematic review on Pulmonary Hypertension in CKD within the European Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis Transplantation Association (ERA-EDTA). DB, GH, DF, FM and CZ are members of the EURECA-m working group.

REFERENCES

- Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1344–1346.
- Tonelli M, Muntner P, Lloyd A *et al*. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; **380**: 807–814.
- Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int* 2006; **70**: 26–33.
- Paoletti E, Bellino D, Gallina AM *et al*. Is left ventricular hypertrophy a powerful predictor of progression to dialysis in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2011; **26**: 670–677.
- Hyduk A, Croft JB, Ayala C *et al*. Pulmonary hypertension surveillance—United States, 1980–2002. *MMWR Surveill Summ* 2005; **54**: 1–28.
- George MG, Schieb LJ, Ayala C *et al*. Pulmonary hypertension surveillance—United States, 2001–2010. *Chest* 2014; **146**: 476–495.
- Bolognani D, Rastelli S, Agarwal R *et al*. Pulmonary hypertension in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; **61**: 612–622.
- Yang QM, Bao XR. Pulmonary hypertension in patients with stage 1–3 chronic kidney disease. *Genet Mol Res* 2014; **13**: 5695–5703.
- Abdelwhab S, Elshinnawy S. Pulmonary hypertension in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 2008; **28**: 990–997.

10. Havlucu Y, Kursat S, Ekmekci C *et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. *Respiration* 2007; **74**: 503–510.
11. Lam CS, Borlaug BA, Kane GC *et al.* Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009; **119**: 2663–2670.
12. Strange G, Playford D, Stewart S *et al.* Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart* 2012; **98**: 1805–1811.
13. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: S43–S54.
14. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G *et al.* Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; **25**: 1414–1418.
15. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B *et al.* Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation* 2004; **110**: 1308–1312.
16. Taal MW. Arterial stiffness in chronic kidney disease: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; **23**: 169–173.
17. Ghio S, Gavazzi A, Campana C *et al.* Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 183–188.
18. Li Z, Liu S, Liang X *et al.* Pulmonary hypertension as an independent predictor of cardiovascular mortality and events in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2014; **46**: 141–149.
19. Unal A, Sipahioglu M, Oguz F *et al.* Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: prevalence and risk factors. *Perit Dial Int* 2009; **29**: 191–198.
20. Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; **27**: 3908–3914.
21. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F *et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. *PLoS One* 2012; **7**: e35310.
22. Paoletti E, Zoccali C. A look at the upper heart chamber: the left atrium in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; **29**: 1847–1853.
23. Yigla M, Fruchter O, Aharonson D *et al.* Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009; **75**: 969–975.
24. Galie N, Hoeper MM, Humbert M *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; **30**: 2493–2537.
25. Seiler S, Rogacev KS, Roth HJ *et al.* Associations of FGF-23 and sklotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2–4. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; **9**: 1049–1058.
26. Zoccali C, Leonardis D, Enia G *et al.* MAURO study working group. The MAURO study: multiple intervention and audit in renal diseases to optimize care. *J Nephrol* 2008; **21**: 20–22.
27. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 604–612.
28. Lang RM, Bierig M, Devereux RB *et al.* Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; **18**: 1440–1463.
29. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV *et al.* Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; **37**: 7–11.
30. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM *et al.* Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; **57**: 450–458.
31. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; **70**: 657–662.

Comparison of the performance of two GFR Estimating Equations using creatinine and cystatin C to predict adverse outcomes in elderly individuals

Insa E. Emrich / John Pickering PhD , Ben Schöttker PhD , Claudia S. Lennartz , Kyrill S. Rogacev MD , Hermann Brenner MD , Dietrich Rothenbacher MD , Bernd Holleczek PhD , Kai-Uwe Saum MPH , Danilo Fliser MD , Gunnar H. Heine MD

As author of the manuscript “Comparison of the performance of two GFR Estimating Equations using creatinine and cystatin C to predict adverse outcomes in elderly individuals”, I hereby confirm the following contribution to the manuscript:

Research idea and study design: Insa E. Emrich / Gunnar H. Heine / Kyrill S. Rogacev /
Hermann Brenner

Data acquisition: Hermann Brenner / Dietrich Rothenbacher / Ben Schöttker /
Bernd Holleczek / Kai-Uwe Saum

Data analysis / interpretation: Insa E. Emrich / John Pickering / Ben Schöttker /
Claudia S. Lennartz. / Dietrich Rothenbacher /
Gunnar H. Heine

Statistical analysis: Insa E. Emrich / John Pickering / Gunnar H. Heine

Supervision / mentorship: Hermann Brenner / Danilo Fliser

***DIESES DOKUMENT WURDE VON ALLEN AUTOREN GELESEN UND
UNTERSCHRIEBEN***

(Name)

(Signature)

(Place and Date)

³Eli Lilly & Co, Indianapolis, Indiana

⁴Inventiv Health Clinical, La Jolla, California

Corresponding author: anderson_pamela_w@lilly.com

Acknowledgements

Support: This study was sponsored by Eli Lilly & Co (Indianapolis, IN). The authors thank Catherine L. Cheng (Pfizer, New York, NY) for statistical support; the participants in these studies, and the physicians who conducted them.

Financial Disclosure: PWA, EJB, and KKP are Lilly employees. NS is an employee of Inventiv Health Clinical. KRT is a consultant to Lilly. JBM is a consultant for BI/Lilly; has received grants from Mannkind, Sanofi, NovoNordisk, Novartis, Takeda, Andromeda, and Dexcom; has done consulting/advising for Abbott, Janssen, Merck, NovoNordisk, AstraZeneca, BI/Lilly, Janssen, and McNeil; and has been a speaker for Janssen.

Contributions: Research idea and study design: KRT, JBM, EJB, PWA; data acquisition: KRT, JBM; data analysis/interpretation: KRT, JBM, EJB, PWA, NS, KKP; statistical analysis: NS. Each author contributed important intellectual content during manuscript drafting or revision and accepts accountability for the overall work by ensuring that questions pertaining to the accuracy or integrity of any portion of the work are appropriately investigated and resolved. KT takes responsibility that this study has been reported honestly, accurately, and transparently; that no important aspects of the study have been omitted, and that any discrepancies from the study as planned have been explained.

Supplementary Material

Item S1: List of members of the RBX DPN Study Group; study flow diagram; and data on UACR, BP, and eGFR.

Note: The supplementary material accompanying this article (<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.11.024>) is available at www.ajkd.org

References

1. Koya D, Jirousek MR, Lin YW, et al. Characterization of protein kinase C- β isoform activation on the expression of transforming growth factor- β , extracellular matrix components and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest*. 1997;100:115-126.
2. Inoguchi T, Battan R, Handler E, Sportsman JR, Heath W, King GL. Preferential elevation of protein kinase C isoform β II and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:11059-11063.
3. Bastyr EJ, Cheng C, Price KL, Kles KA, Skljarevski V, Lledo A; for the Ruboxistaurin Treatment of DPN Study Group. Lack of diabetic peripheral neuropathy (DPN) progression after three years in patients with early mild DPN: experience from the ruboxistaurin clinical trial. Oral presentation, Amsterdam, Netherlands, EASD 2007. *Diabetologia*. 2007;50(suppl 1):S62.
4. Koya D, Haneda M, Nakagawa H, et al. Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC β inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *FASEB J*. 2000;14:439-447.
5. Kelly DJ, Zhang Y, Hepper C, et al. Protein kinase C β inhibition attenuates the progression of experimental diabetic nephropathy in the presence of continued hypertension. *Diabetes*. 2003;52:512-518.
6. Tuttle KR, Johnson EC, Cooney SK, et al. Amino acids injure mesangial cells by advanced glycation end products, oxidative stress, and protein kinase C. *Kidney Int*. 2005;67:953-968.
7. Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, McGill JB, Hu K, Anderson PW. The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2686-2690.

8. Gilbert RE, Kim SA, Tuttle KR, et al. Effect of ruboxistaurin on urinary transforming growth factor- β in patients with diabetic nephropathy and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:995-996.

9. Tuttle KR, McGill JB, Haney DJ, Lin TE, Anderson PW; and the PKC-DRS, PKC-DMES, and PKC-DRS 2 study groups. Kidney outcomes in long-term studies of ruboxistaurin for diabetic eye disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:631-636.

Received April 8, 2014. Accepted in revised form November 30, 2014. Originally published online January 21, 2015.

© 2015 by the National Kidney Foundation, Inc.

<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.11.024>

Comparison of the Performance of 2 GFR Estimating Equations Using Creatinine and Cystatin C to Predict Adverse Outcomes in Elderly Individuals



To the Editor:

The KDIGO CKD guideline recommended estimating GFR using the CKD-EPI equations.¹ It recently was suggested that the established eGFR equations had not been validated adequately among elderly individuals and therefore the elderly require a specific eGFR formula.² Subsequently, equations for individuals 70 years and older were developed within the Berlin Initiative study (BIS): the creatinine-based BIS1 equation and the creatinine and cystatin C-based BIS2 equation.²

Notably, epidemiologic assessment of the BIS2 equation has largely been confined to cross-sectional analyses.²⁻⁴ However, eGFR equations should not only precisely estimate kidney function, but also predict adverse outcomes.^{1,5}

We aimed to evaluate whether the BIS2 equation improved risk reclassification for the primary end point of all-cause death and secondary end points of cardiovascular death/events when compared to the CKD-EPI equation based on KDIGO GFR categorization among 1,017 individuals aged 71 to 75 years within the population-based ESTHER study.

Detailed information on ESTHER study design and analyses are provided in [Item S1](#). Briefly, blood samples were collected at baseline for measurement of serum cystatin C (Behring Nephelometer II) and creatinine (Beckman Synchron LX).⁶ Measurements were performed before IDMS standardization of creatinine assays and before standardization of cystatin C assays against the reference material ERM-DA471/IFCC became available. Kidney function was assessed by GFR estimation using the BIS2 formula² and the CKD-EPI_{cr-cys} equation.⁷ For both equations, each individual was categorized as G1, G2, G3a, G3b, G4, or G5 by KDIGO criteria for GFR categories.¹ All participants were followed up for 8 years. Detailed information on follow-up examinations and end point definition is given in [Item S1](#).

Overall, BIS2 reclassified 9 participants to less advanced GFR categories, and 200 participants, to more advanced GFR categories; 808 participants remained in the same category ([Table 1](#)). Scatter plots and Bland-Altman plots visualize a systematic bias: eGFR computed using BIS2 compared to using CKD-EPI_{cr-cys} was lower at eGFR greater than ~ 40 mL/min/1.73 m², but higher at lower eGFR ([Item S1](#)).

During the 8.7 ± 2.0 -year follow-up, 162 cardiovascular events occurred (147 of which could be validated by medical records) and 205 participants died, with 76 cardiovascular deaths. As expected, participants in more advanced GFR categories had worse outcomes ([Fig 1](#)).

Of 205 participants who died, 165 were not reclassified to a different GFR category when substituting BIS2 for CKD-EPI_{cr-cys}

Table 1. Baseline Characteristics According to the Reclassification Criteria

	Total Cohort (N = 1,017)	Reclassified to Less Advanced GFR Category (n = 9)	No Reclassification (n = 808)	Reclassified to More Advanced GFR Category (n = 200)	P
Female sex	600 (59)	6 (67)	465 (58)	129 (65)	0.2
Diabetes mellitus	190 (19)	3 (33)	142 (18)	45 (23)	0.2
Smoking	97 (10)	0 (0)	81 (10)	16 (8)	0.4
Age (y)	72.4 ± 1.2	71.8 ± 0.8	72.5 ± 1.2	72.3 ± 1.2	0.4
BMI (kg/m ²)	27.4 ± 4.0	30.6 ± 7.2	27.4 ± 4.0	27.4 ± 4.1	0.6
Systolic BP (mm Hg)	145 ± 19	150 ± 23	145 ± 19	147 ± 21	0.3
Diastolic BP (mm Hg)	84 ± 10	83 ± 6	84 ± 9	84 ± 11	0.5
Cholesterol (mg/dL)	225 ± 50	245 ± 54	223 ± 50	233 ± 48	0.03
Creatinine (mg/dL)	0.95 ± 0.31	1.49 ± 0.24	0.96 ± 0.32	0.87 ± 0.22	<0.001
Cystatin C (mg/L)	1.10 ± 0.23	1.46 ± 0.32	1.11 ± 0.23	1.05 ± 0.18	<0.001
BIS2 eGFR (mL/min/1.73 m ²)	62 ± 12	42 ± 6	62 ± 12	65 ± 12	<0.001
CKD-EPI _{cr-cys} eGFR (mL/min/1.73 m ²)	68 ± 15	41 ± 7	68 ± 15	72 ± 14	<0.001

Note: Data given as mean ± standard deviation or number (percent). Reclassification refers to reclassification going from CKD-EPI_{cr-cys} to BIS2.

Abbreviations: BMI, body mass index; BP, blood pressure; CKD-EPI_{cr-cys}, creatinine and cystatin C–based Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; GFR, glomerular filtration rate.

(Fig 1), 2 were reclassified into less advanced GFR categories, and 38 were reclassified into more advanced GFR categories. Of the 812 participants who survived, 7 were reclassified into less advanced GFR categories and 162 were

reclassified into more advanced GFR categories; 643 were not reclassified.

The corresponding net reclassification improvement (NRI) for those who died during follow-up was positive (17.6%; 95% CI,

CKD-EPI _{cr-cys}		G1	G2	G3a	G3b	G4	P
Events		12	118	52	21	2	
HR1		0.89 (0.49-1.62)	1	1.46 (1.05-2.02)	1.76 (1.10-2.80)		0.02
HR2		1.01 (0.56-1.84)	1	1.57 (1.13-2.19)	1.91 (1.20-3.05)		<0.001
HR3		1.56 (0.60-2.23)	1	1.77 (1.27-2.48)	1.74 (1.06-2.86)		<0.001
BIS2		G1	G2	G3a	G3b	G4	P
Events		0	106	75	23	1	
HR1		NA	1	1.18 (0.88-1.59)	2.01 (1.28-3.16)		0.001
HR2		NA	1	1.29 (0.95-1.74)	2.16 (1.37-3.41)		<0.001
HR3		NA	1	1.31 (0.96-1.79)	1.87 (1.15-3.04)		<0.001
Confusion matrices (individuals with events), n (% of total)		G1	G2	G3a	G3b	G4	
CKD-EPI _{cr-cys}	G1	0 (0%)	12 (5.9%)	0	0	0	
	G2	0	94 (45.9%)	24 (11.7%)	0	0	
	G3a	0	0	50 (24.4%)	2 (1.0%)	0	
	G3b	0	0	1 (0.5%)	20 (9.8%)	0	
	G4	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	
Confusion matrices (individuals without event), n (% of total)		G1	G2	G3a	G3b	G4	
CKD-EPI _{cr-cys}	G1	16 (2.0%)	45 (5.5%)	0	0	0	
	G2	0	422 (52.0%)	117 (14.4%)	0	0	
	G3a	0	0	159 (19.6%)	0	0	
	G3b	0	0	6 (0.7%)	45 (5.5%)	0	
	G4	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	

Figure 1. Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval for all-cause mortality and confusion matrices for reclassification from CKD-EPI_{cr-cys} to BIS2 for individuals with and without the primary end point (all-cause mortality). HR1: unadjusted model; HR2: adjusted for age and sex; HR3: adjusted for age, sex, smoking, diabetes, hypertension, and BMI. Because of the small number of patients with events in eGFR category 4, categories 3b and 4 were combined. Abbreviation: NA, not available (no patients in this category).

12.3%-23.9%), implying that substituting BIS2 for CKD-EPI_{cr-cys} appropriately reclassified individuals who died during follow-up to more advanced GFR categories. However, the NRI for those who did not die was negative (−19.1%; 95% CI, −22.2% to −16.2%), implying that participants with event-free follow-up also were (inappropriately) reclassified to more advanced GFR categories, giving less accurate outcome predictions.

Similarly, reclassification from CKD-EPI_{cr-cys} to BIS2-determined GFR categories appropriately reclassified those who had the secondary end points of cardiovascular death/events to more advanced GFR categories, but also inappropriately reclassified those with event-free follow-up to more advanced GFR categories (Item S1).

Thus, in a cohort of 1,017 septuagenarians, we observed systematic bias between BIS2 and CKD-EPI_{cr-cys}. This bias directly results from the less negative exponents for cystatin C and creatinine in BIS2 compared to CKD-EPI_{cr-cys}. Consequently, elderly people tend to cluster in intermediate GFR categories, which inevitably reduces discrimination for outcome prediction. We also found that BIS2 was inferior to CKD-EPI_{cr-cys} for predicting adverse outcomes among septuagenarians. These results are in line with recent analyses from the BELFRAIL octogenarian cohort.⁸

We note 2 limitations. First, like BIS, we analyzed only white Europeans because ESTHER recruited from the German federal state of Saarland with a predominantly white population.⁹ Second, recruitment of ESTHER started in 2000, before IDMS standardization of creatinine assays and standardization of cystatin C assays against the reference material were established. We decided against remeasuring creatinine in frozen serum samples with standardized assays given the long sample storage period. Although some minor loss of accuracy may result, its implications are partly offset by the long follow-up of nearly a decade. Additionally, application of nonstandardized creatinine and cystatin C measurements in BIS2 and CKD-EPI_{cr-cys} equations for GFR estimation should not cause substantial differential bias because both equations are expressed for use with standardized assays.

Compared to CKD-EPI_{cr-cys}, BIS2 does not appear to improve risk classification for all-cause death or cardiovascular disease in the elderly.

Insa E. Emrich,^{1,*} John W. Pickering, PhD^{2,*}

Ben Schöttker, PhD,³ Claudia S. Lennartz¹

Kyrill S. Rogacev, MD,¹ Hermann Brenner, MD³

Dietrich Rothenbacher, MD,⁴ Bernd Holleczek, PhD⁵

Kai-Uwe Saum, MPH,³ Danilo Fliser, MD¹

Gunnar H. Heine, MD¹

¹Saarland University Medical Center, Homburg, Germany

²University of Otago and Christchurch Hospital, Christchurch
New Zealand

³German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany

⁴Ulm University, Ulm, Germany

⁵Saarland Cancer Registry, Saarbrücken, Germany

*I.E.E. and J.W.P. contributed equally to this work

Corresponding author: gunnar.heine@uks.eu

Acknowledgements

Support: The ESTHER study was supported by grants from the Baden Württemberg Ministry of Science, Research and Arts, the German Federal Ministry of Education and Research, and the German Federal Ministry of Family, Senior Citizens, Women and Family.

Financial Disclosure: The authors declare that they have no other relevant financial interests.

Contributions: Research idea and study design: IEE, GHH, KSR, HB; data acquisition: HB, DR, BS, BH, K-US; data analysis/interpretation: IEE, JWP, BS, CSL, DR, GHH; statistical analysis: IEE, JWP, GHH; supervision/mentorship: HB, DF. Each author contributed important intellectual content during manuscript drafting or revision and accepts accountability for the overall work by ensuring that questions pertaining to the accuracy or integrity of any portion of the work are appropriately investigated and resolved. IEE and GHH take responsibility that this study has been reported honestly, accurately, and transparently; that no important aspects of the study have been omitted, and that any discrepancies from the study as planned have been explained.

Supplementary Material

Item S1. Detailed methods, NRI in ESTHER, Bland-Altman plot comparing BIS2 and CKD-EPI_{cr-cys}, scatter plot of CKD-EPI_{cr-cys} vs BIS2.

Note: The supplementary material accompanying this article (<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.12.006>) is available at www.ajkd.org

References

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
2. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012;157(7):471-481.
3. Lopes MB, Araujo LQ, Passos MT, et al. Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians. *BMC Nephrol.* 2013;14:265.
4. Alshaer IM, Kilbride HS, Stevens PE, et al. External validation of the Berlin equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):862-865.
5. Rogacev KS, Pickering JW, Seiler S, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation incorporating both cystatin C and creatinine best predicts individual risk: a cohort study in 444 patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(2):348-355.
6. Schöttker B, Herder C, Müller H, Brenner H, Rothenbacher D. Clinical utility of creatinine- and cystatin C-based definition of renal function for risk prediction of primary cardiovascular events in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(4):879-886.
7. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012;367(1):20-29.
8. Van Pottelbergh G, Vaes B, Adriaenssens W, et al. The glomerular filtration rate estimated by new and old equations as a predictor of important outcomes in elderly patients. *BMC Med.* 2014;12:27.
9. Zhang QL, Koenig W, Raum E, Stegmaier C, Brenner H, Rothenbacher D. Epidemiology of chronic kidney disease: results from a population of older adults in Germany. *Prev Med.* 2009;48(2):122-127.

Received July 31, 2014. Accepted in revised form December 2, 2014. Originally published online January 23, 2015.

© 2015 by the National Kidney Foundation, Inc.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.12.006>

Item S1. Detailed methods, NRI in ESTHER, Bland-Altman plot comparing BIS2 and CKD-EPI_{cr-cys}, scatter plot of CKD-EPI_{cr-cys} vs BIS2.

METHODS

Between 2000 and 2002, the population-based ESTHER study enrolled 9949 people aged 50-75 years old who resided in the German federal state of Saarland (more details can be found elsewhere).¹ All participants were recruited by their general practitioners (GP) during a routine health check-up. ESTHER was approved by the ethics committee of the Medical Faculty of the University of Heidelberg, and the Medical Association of Saarland, and conducted in accordance with the declaration of Helsinki.

For the present analyses, we selected individuals ≥ 71 years of age at study initiation ($n = 1216$). As the BIS2 equation was developed in a cohort of Caucasians, we deliberately decided to exclude participants with non-European ancestry from analysis ($n = 2$). Moreover, we excluded all participants with prevalent cardiovascular disease at baseline ($n = 179$), and participants with missing creatinine and / or cystatin C measurement ($n = 18$), leaving 1017 individuals for the present analysis.

At study initiation, systolic blood pressure, anthropometric data, medication and history of diabetes mellitus were documented on a standardized form by the GPs upon recruitment. Blood samples (for measurement of plasma glucose, total cholesterol, cystatin C and creatinine) were centrifuged, sent to the study center and stored at -80°C until measurement. All laboratory measurements were performed in blinded fashion.

For reclassification analyses, we referred to KDIGO GFR categories ²:

G1: $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

G2: $\text{eGFR} 60 - 89 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

G3a: $\text{eGFR} 45 - 59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

G3b: $\text{eGFR} 30 - 44 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

G4: $\text{eGFR} 15 - 29 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

G5: $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

(Of note, no participant had CKD G5).

We defined as "Reclassification to higher GFR category" if an individual had a more advanced GFR category (lower eGFR) with BIS2 than with CKD-EPI_{creat-cys}, and we defined as "Reclassification to lower GFR category" if an individual had a less advanced GFR category (higher eGFR) with BIS2 than with CKD-EPI_{creat-cys}.

For the present analysis, we defined all-cause mortality as the primary endpoint. Secondary endpoints were (1) cardiovascular mortality and (2) the first occurrence of a cardiovascular event, defined as non-fatal acute myocardial infarction, non-fatal stroke, or any fatal cardiovascular event.

To collect follow-up data, standardized questionnaires were sent both to the participants and their GPs two, five, and eight years after study initiation, in which participants were asked to comment the occurrence and date of non-fatal myocardial infarctions and non-fatal strokes. Self-reported cases were validated by medical records obtained from the study participants' general practitioners. In the total ESTHER cohort, 553 self-reported incident cases were confirmed by the general practitioner and for 93 self-reported cases validation was not possible due to non-response of the general practitioners.

Response rates among survivors of the initial ESTHER cohort that were still physically and mentally able to participate were 96.1 %, 88.3 %, and 80.9 %, respectively. Vital status (alive and, if deceased, date and location of death) was obtained from the residents' registration offices in Saarland; information on vital status was available for 99.9 % of ESTHER participants. For those persons who deceased during follow-up, the death certificate was obtained from the respective public health department.

Fatal cardiovascular events were identified by deaths coded with ICD-10-codes I00 – I99 (any cardiovascular death), I20 – I25 (any ischemic heart disease-related death) or I60 – I69 (any cerebrovascular death) in death certificates.

Statistical analyses

Categorical variables are presented as a percentage of participants and compared using Fisher's test. Continuous data are expressed as means \pm standard deviation or median (interquartile range), and were compared using a t-test for two independent samples or a Mann-Whitney U test as appropriate. Reclassification of patients from the CKD-EPI_{creat-cys}

GFR categories to the BIS2 GFR categories was quantified by the net reclassification improvement metrics separately for patients with and without the endpoint under consideration.^{3,4} Hazard ratios for unadjusted and adjusted models were calculated using Cox Regression models. The cox regression models were adjusted for (i) age and sex (model HR2) and (ii) for age, sex, smoking status, diabetes, hypertension, and body mass index (model HR3). The small number of patients with events in eGFR category 4 meant that for the Hazard Ratios, categories 3b and 4 were combined. We used a Bland Altman plot⁵ (Figure S1) and a scatter plot (Figure S2) of the eGFR calculated by both CKD-EPI_{creat-cys} and by BIS2 GFR to visualize the differences in eGFR between the two estimating methods.

A 2-sided p-value less than 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with IBM SPSS statistics software (version 21), and with Matlab 2013b (MathWorks Inc., Natick, MA, USA).

References

1. Zhang QL, Koenig W, Raum E, Stegmaier C, Brenner H, Rothenbacher D. Epidemiology of chronic kidney disease: results from a population of older adults in Germany. *Prev Med*. 2009;48(2):122-127.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
3. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27(2):157-172; discussion 207-112.
4. Pickering JW, Endre ZH. New metrics for assessing diagnostic potential of candidate biomarkers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(8):1355-1364.
5. Bland J, & Altman D. Statistical-methods for assessing agreement between 2 methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;327(8476):307-310.

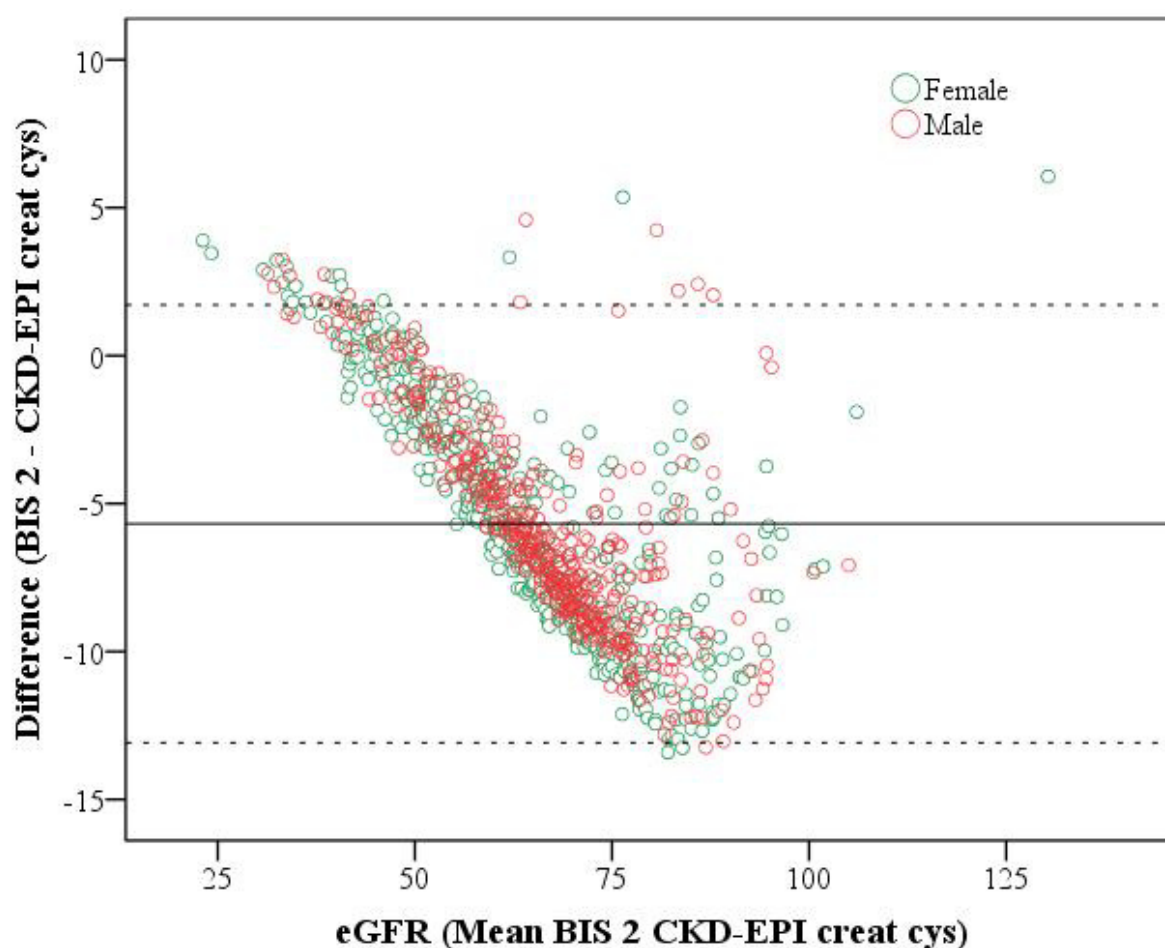
Table: Net reclassification improvements (NRI) in ESTHER

		All-cause mortality	Cardiovascular mortality	Cardiovascular event
Event	Total number of participants	205	76	162
	Reclassification towards less advanced GFR category	2 (1.0 %)	1 (1.3 %)	2 (1.2 %)
	No reclassification	165 (80.5 %)	61 (80.3 %)	134 (82.7 %)
	Reclassification towards more advanced GFR category	38 (18.5 %)	14 (18.4 %)	26 (16.0 %)
	NRI _{event} (95%CI)	17.6% (12.3% to 23.9%)	17.1% (8.9% to 27.3%)	14.8% (9.4% to 21.6%)
No event	Total number of participants	812	934	815
	Reclassification towards less advanced GFR category	7 (0.9 %)	8 (0.9 %)	7 (0.9 %)
	No reclassification	643 (79.2 %)	741 (79.3 %)	638 (78.3 %)
	Reclassification towards more advanced GFR category	162 (20.0 %)	185 (19.8 %)	170 (20.9 %)
	NRI _{non event} (95%CI)	-19.1% (-22.2% to -16.2%)	-19.0% (-21.7% to -16.3%)	-20.0% (-22.9% to -17.1%)

Bland-Altman plot comparing BIS2 and CKD-EPI_{creat-cys} among ESTHER participants

Bland–Altman plot, depicting the difference versus the mean of the two GFR estimates (with CKD-EPI_{creat-cys} and BIS2 equations) for each ESTHER participant. The difference was calculated as BIS2-determined GFR minus CKD-EPI_{creat-cys}-determined GFR, and the mean was calculated as (BIS2-determined GFR plus CKD-EPI_{creat-cys}-determined GFR) / 2.

The solid line represents the mean of the differences between the eGFR estimates, and the dotted lines represent the 95 % confidence interval for this mean.



Scatter plot of CKD-EPI_{cr-cys} versus BIS2.

The regression line crosses with the identity at about 40 ml/min suggesting the effect of reclassifying by BIS2 is to reduce the eGFR for patients with a CKD-EPI_{creat-cys} eGFR greater than 40 ml/min and to increase the estimate for those with a CKD-EPI_{creat-cys} eGFR less than 40 ml/min.

